

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(10) **DE 44 07 488 A 1**

(51) Int. Cl. 6:

C 07 D 403/10

C 07 D 403/14

C 07 D 401/06

C 07 D 417/12

C 07 D 413/12

A 61 K 31/44

(21) Aktenzeichen: P 44 07 488.3

(22) Anmeldetag: 7. 3. 94

(43) Offenlegungstag: 14. 9. 95

// C07D 213/61,213/64,213/65 (C07D 403/10,213:64,257:04) (C07D 403/10,213:06,213:64,257:04) (C07D 401/06,213:72,213:64) (C07D 403/04,213:64) C07D 257:04 (C07D 417/12,257:04,213:64,285:12) (C07D 413/12,257:04,213:64,271:00)

(71) Anmelder:

Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:

Hübsch, Walter, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Dressel, Jürgen, Dr., 42477 Radevormwald, DE; Fey, Peter, Dr., 42111 Wuppertal, DE; Hanko, Rudolf, Dr., 40237 Düsseldorf, DE; Krämer, Thomas, Dr., 42111 Wuppertal, DE; Müller, Ulrich, Dr., 42111 Wuppertal, DE; Müller-Gliemann, Matthias, Dr., 42697 Solingen, DE; Beuck, Martin, Dr., 40699 Erkrath, DE; Kazda, Stanislav, Prof. Dr., 42115 Wuppertal, DE; Knorr, Andreas, Dr., 40699 Erkrath, DE; Stasch, Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE; Wohlfeil, Stefan, Dr., 40724 Hilden, DE; Yalkinoglu, Özkan, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Denzer, Dirk, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Zaiss, Siegfried, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Hirth-Dietrich, Claudia, Dr., 42115 Wuppertal, DE

(54) Verwendung von Biphenyl- und Pyridylmethylpyridonen

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Biphenyl- und Pyridylmethylpyridonen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Glaukom.

DE 44 07 488 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07. 95 508 037/90

38/33

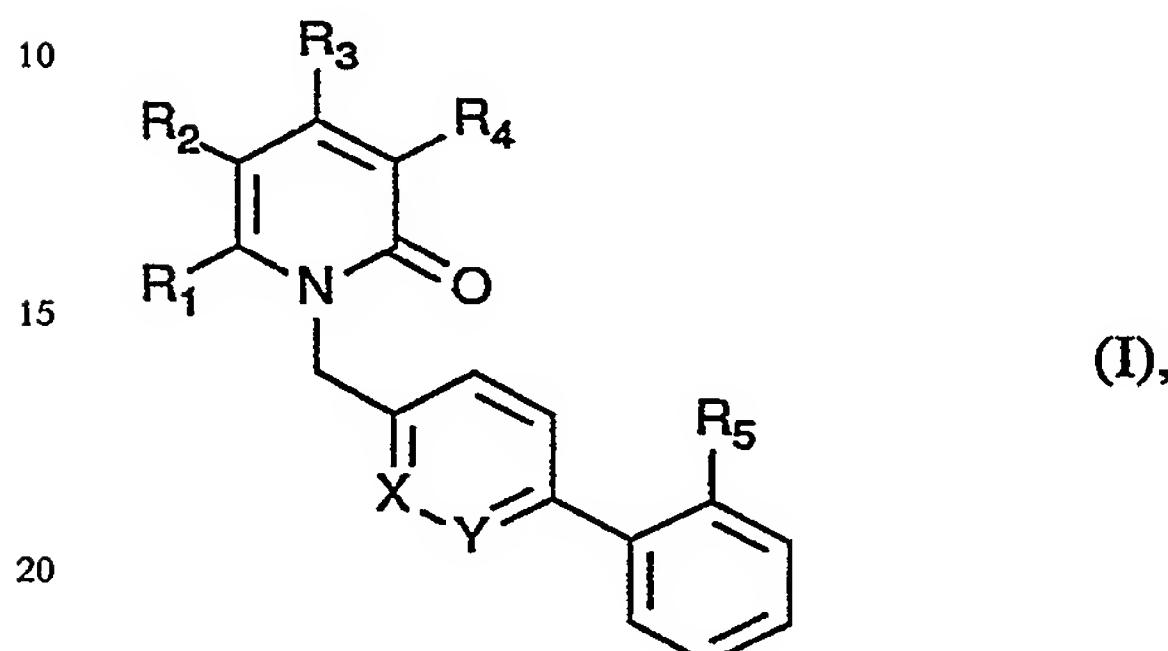
DE 44 07 488 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Biphenyl- und Pyridylmethylpyridonen als Arzneimittel zur Behandlung von Glaukoma.

Es ist bekannt, daß Biphenylmethylpyridone eine blutdrucksenkende und antiarteriosklerotische Wirkung besitzen [vgl. EP 542 059].

Es wurde nun gefunden, daß die Biphenyl- und Pyridylmethylpyridone der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R² für Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Cyano, Hydroxy, Mercapto, Tetrazolyl, für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel —CO₂R⁶, —CO—NR⁷R⁸ oder —NR⁹R¹⁰ steht, worin

R⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder Cyano steht,

X für ein Stickstoffatom und Y für eine Gruppe der Formel —C—R¹¹ steht, oder

Y für ein Stickstoffatom und X für eine Gruppe der Formel —C—R¹² steht, oder

X für die —C—R¹³-Gruppe und Y für die Formel —C—R¹⁴ steht, worin

R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, oder den Rest der Formel —CH=N—OH bedeuten,

R⁵ für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl substituiert ist, oder

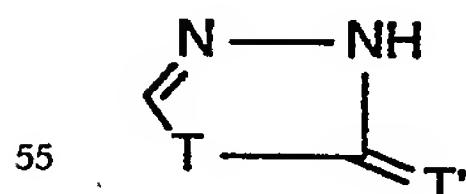
für Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder

für eine Gruppe der Formel —(CO)_a—NH—SO₂R¹⁵ steht, worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet und

R¹⁵ Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für eine Gruppe der Formel —SO₂—NH—R¹⁶ oder



steht,

worin

R¹⁶ Wasserstoff, Formyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und

T und T' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

und deren Salze,

überraschenderweise geeignet sind zur Behandlung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

Bevorzugt geeignet sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4

Kohlenstoffatomen substituiert ist,
R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Cyano, Hydroxy, Tetrazolyl oder für eine Gruppe der Formel —CO₂R⁶,
—CO—NR⁷R⁸ oder —NR⁹R¹⁰ steht,

worin

R⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder Cyano steht,

X für ein Stickstoffatom und Y für eine Gruppe der Formel —C—R¹¹ steht,

oder

Y für ein Stickstoffatom und X für eine Gruppe der Formel —C—R¹² steht,

oder

X für die —C—R¹³-Gruppe und Y für die Formel —C—R¹⁴ steht,

worin

R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carbamoyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder den Rest der Formel —CH=N—OH bedeuten,

R⁵ für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl substituiert ist, oder

für Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder

für eine Gruppe der Formel —(CO)_a—NH—SO₂R¹⁵ steht,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet

und

R¹⁵ Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und der Salze.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Cyano, Hydroxy, Tetrazolyl oder für eine Gruppe der Formel —CO₂R⁶,
—CO—NR⁷R⁸ oder —NR⁹R¹⁰ steht,

worin

R⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder Cyano steht,

X für ein Stickstoffatom und Y für eine Gruppe der Formel —C—R¹¹ steht,

oder

Y für ein Stickstoffatom und X für eine Gruppe der Formel —C—R¹² steht,

oder

X für die —C—R¹³-Gruppe und Y für die Formel —C—R¹⁴ steht,

worin

R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder den Rest der Formel —CH=N—OH bedeuten,

R⁵ für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl substituiert ist, oder

für Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder

für eine Gruppe der Formel —(CO)_a—NH—SO₂R¹⁵ steht,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet

und

R¹⁵ Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und deren Salze verwendet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Überraschenderweise können die Verbindungen zur Bekämpfung von Glaukom, diabetischer Retinopathie Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit eingesetzt werden.

Darüberhinaus sind sie geeignet zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie beispielsweise Depression, Migräne, Schizophrenie oder Angstzuständen, von Hirnleistungsstörungen, Schlaganfall, diabetischer Nephropathie, Herzrhythmusstörungen, Prophylaxe von koronaren Herzerkrankungen oder Restenoseprophylaxe nach Angioplastien und gefäßchirurgischen Maßnahmen.

5 Die Erfindung betrifft außerdem neue Biphenyl- und Pyridylmethylpyridone, die im folgenden aufgeführt werden:

2-Oxo-6-propyl-4(tetrazol-5-yl)-1-[(2'-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-methyl]-1,2-dihydropyridin
4-Benzylamino-6-butyl-2-oxo-1-[(2'-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl-methyl]-1,2-dihydropyridin.

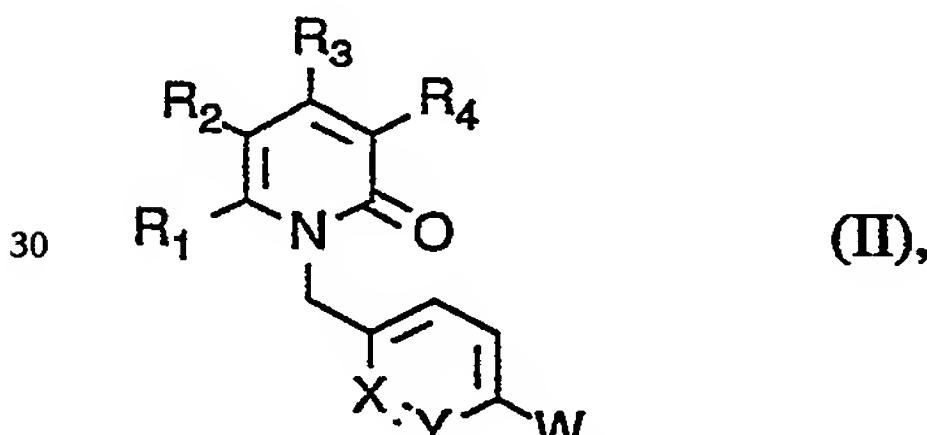
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der Biphenyl- und Pyridylmethylpyridone sind im allgemeinen Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen. Besonders bevorzugt sind z. B. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethyldiamin.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls in stereoisomeren Formen, entweder als Enantiomere oder als Diastereomere, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Die Racemate lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Darüber hinaus ist die Bildung von atropen Isomeren möglich.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können entweder nach publizierten Methoden [vgl. hierzu EP 542 059], oder im Fall, daß R⁵ für Tetrazol steht, hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

25

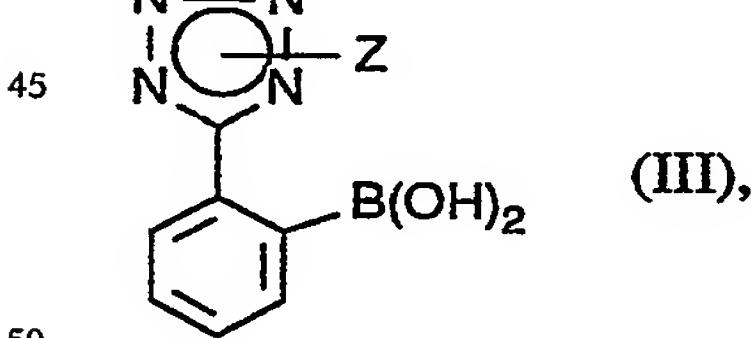


35

in welcher R¹, R², R³, R⁴, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, und

40 W für eine typische Abgangsgruppe, wie beispielsweise Brom, Iod, Methan-, Toluol-, Fluor- oder Trifluormethansulfonyloxy, vorzugsweise für Brom steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

45



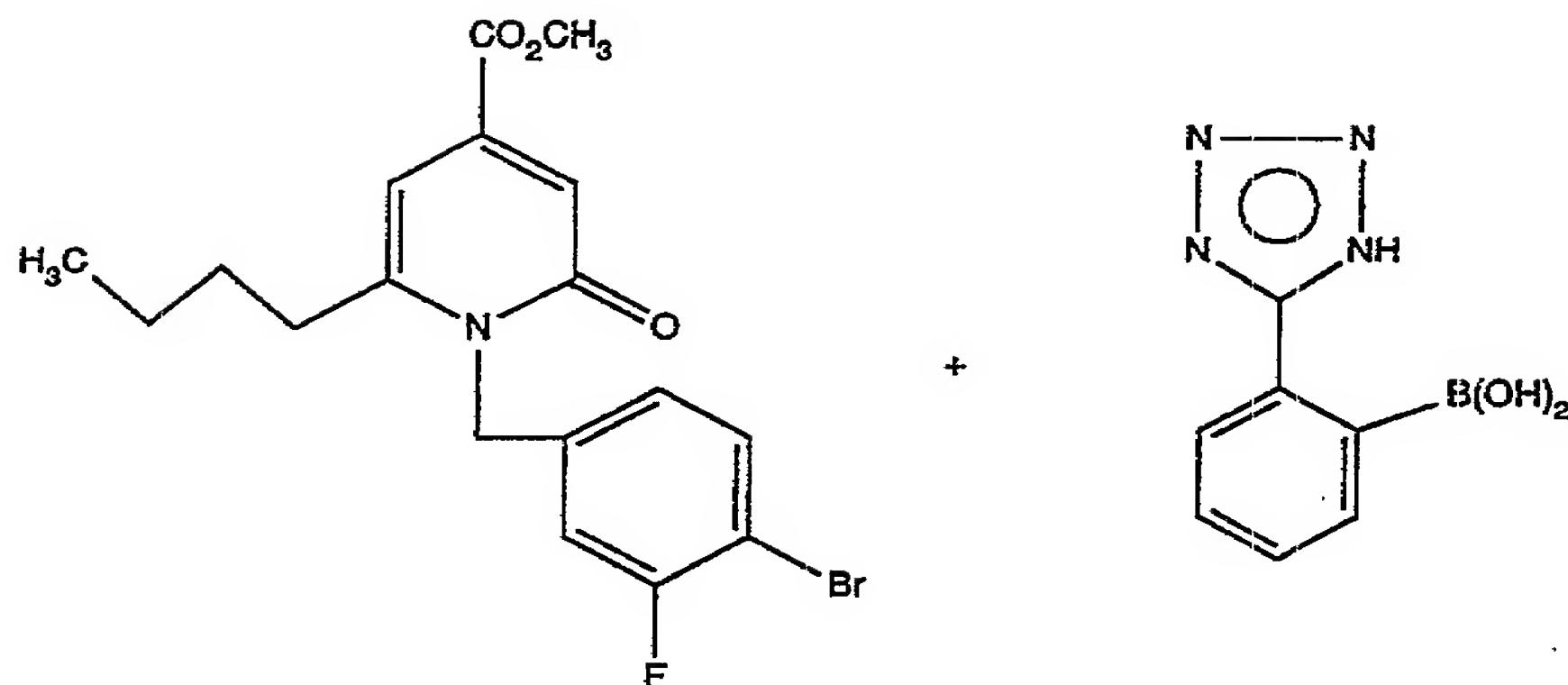
in welcher

Z für Wasserstoff oder für die Triphenylmethylgruppe steht, in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base und metallkatalysiert, umsetzt, anschließend im Fall des geschützten Tetrazols (R⁵/Z = Triphenylmethyl) die Triphenylmethylgruppe mit Säuren in organischen Lösemitteln und/oder Wasser abspaltet, im Fall der Carbonsäuren (R⁵=CO₂H) den entsprechenden Ester verseift und die Verbindungen gegebenenfalls mit Basen in ihre Salze überführt.

Das Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

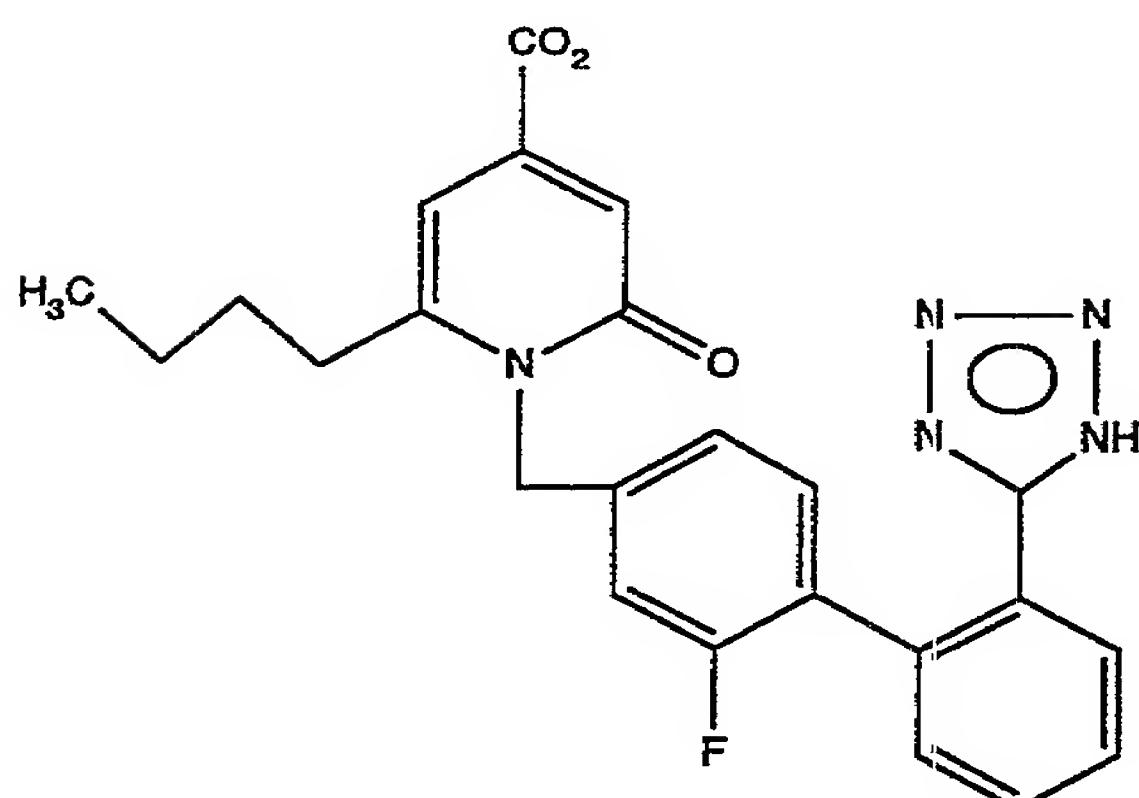
60

65



$\xrightarrow{\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{DME}, \text{EtOH}, \text{H}_2\text{O}}$

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium



Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Aceton, Dimethylformamid, Dimethoxyethan, Toluol, Methanol, Ethanol und Wasser. Ebenso ist es möglich, in Gemischen der genannten Lösemittel mit Wasser zu arbeiten.

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von $+40^{\circ}\text{C}$ bis $+110^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Als Katalysatoren eignen sich im allgemeinen Metallkomplexe des Nickels, Palladiums oder Platins, bevorzugt Palladium(O)-Komplexe wie beispielsweise Tetrakistriphenylphosphinpalladium. Ebenso ist es möglich Phasen-Transfer-Katalysatoren, wie beispielsweise Tetra-n-butylammoniumbromid oder Kronenether einzusetzen.

Der Katalysator wird in einer Menge von 0,005 mol bis 0,2 mol, bevorzugt von 0,01 mol bis 0,05 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Als Basen eignen sich im allgemeinen organische tert., nicht nucleophile Basen, wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin oder anorganische Basen, wie Alkalicarbonate oder -hydroxide, beispielsweise Kalium-, Natrium- oder Caesiumcarbonat oder -hydroxid oder Alkoxyde dieser Alkalimetalle oder Natrium-, Barium- oder Kaliumphosphat.

Bevorzugt sind Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 5 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (II) ein.

Gegebenenfalls werden die anorganischen Basen in wäßriger Lösung eingesetzt.

Die Abspaltung der Triphenylmethylgruppe erfolgt mit Essigsäure oder Trifluoressigsäure und Wasser oder einem der oben aufgeführten Alkohole oder mit wäßriger Salzsäure in Anwesenheit von Aceton oder ebenfalls mit Alkoholen, oder mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan.

Die Abspaltung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C , vorzugsweise von 20°C bis 100°C und Normaldruck.

Als Basen für die Verseifung und zur Herstellung der Salze eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

5 Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Wasser oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol und Wasser verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

10 Die Verseifung kann gegebenenfalls auch mit Säuren wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Essigsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, Schwefelsäure oder Perchlorsäure, bevorzugt mit Trifluoressigsäure erfolgen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C, durchgeführt.

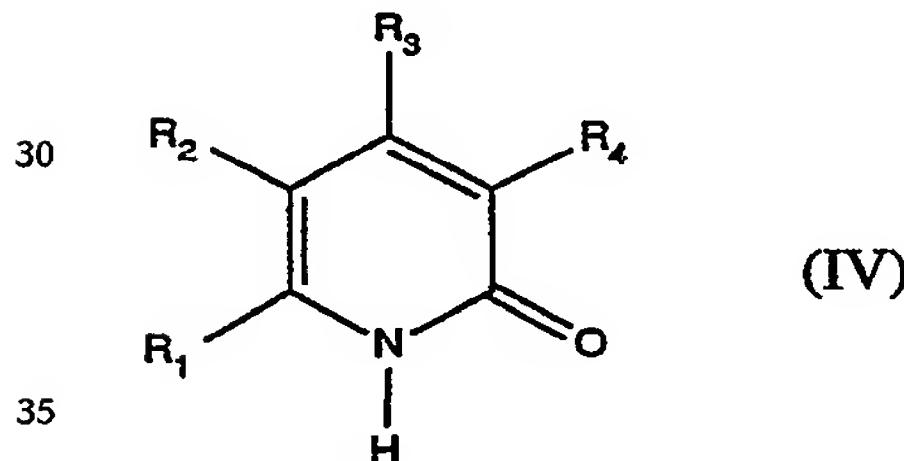
15 Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z. B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol des Esters, eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

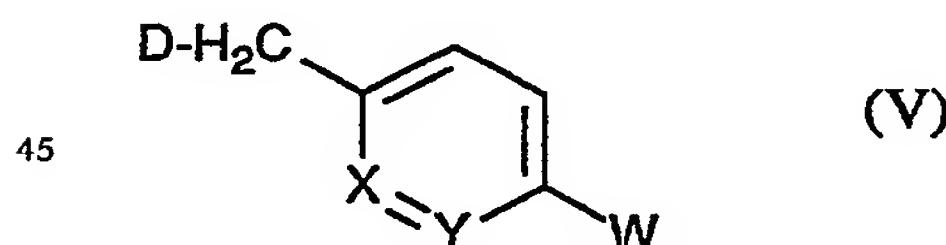
20 Die Verseifung von tert.-Butylestern erfolgt im allgemeinen mit Säuren, wie beispielsweise Salzsäure oder Trifluoressigsäure, in Anwesenheit eines der oben angegebenen Lösemitteln und/oder Wasser oder deren Gemische, vorzugsweise mit Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Verbindung der allgemeinen Formel (III) Z = H ist neu.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt und können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher
R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,
40 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



50 in welcher
X, Y und W die oben angegebene Bedeutung haben
und
D für Mesyloxy, Tosyloxy, Trifluormethansulfonyloxy oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,
in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base und/oder Katalysator umsetzt.

55 Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Dimethoxyethan, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt für das Verfahren sind Tetrahydrofuran, Aceton, Dimethylformamid, Dimethoxyethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol und/oder Wasser, Toluol und Methanol/Wasser.

60 Als Basen für die Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalikarbonate wie Calciumcarbonat oder Caesiumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate oder -amide wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, Thalliumcarbonat- oder -hydroxid, oder Lithiumdiisopropylamid (LDA), oder organische Amine (Trialkyl-

(C₁ – C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Dimethylaminopyridin, Methylpiperidin oder Methylmorpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle, wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind für das Verfahren Natrium-, Caesium- oder Kaliumcarbonat, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (IV) ein. 5

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von – 100°C bis + 110°C, bevorzugt von 0°C bis + 100°C unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). 10

Als Katalysatoren eignen sich für das Verfahren Kalium- oder Natriumiodid, bevorzugt Natriumiodid. Ebenso ist es möglich Phasen-Transfer-Katalysatoren wie beispielsweise Tetra-n-butylammoniumbromid oder Kronekether einzusetzen.

Der Katalysator wird in einer Menge von 0,1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (VII) eingesetzt. 15

Überraschenderweise können die Verbindungen zur Bekämpfung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit eingesetzt werden.

Darüberhinaus sind sie geeignet zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie beispielsweise Depression, Migräne, Schizophrenie oder Angstzuständen, von Hirnleistungsstörungen, Schlaganfall, diabetischer Nephropathie, Herzrhythmusstörungen, Prophylaxe von koronaren Herzerkrankungen oder Restenoseprophylaxe nach Angioplastien und gefäßchirurgischen Maßnahmen. 20

Die Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen. 25

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können. 30

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 10 mg/kg Körpergewicht. 35

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen. 40

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

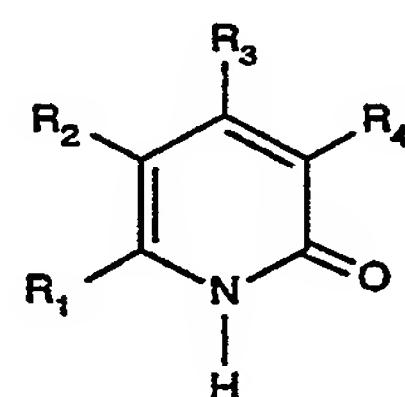
60

65

Anlage zum experimentellen Teil

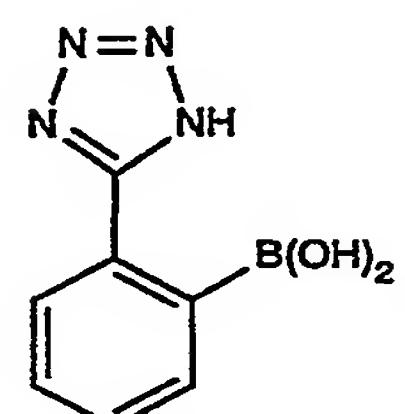
5

Serie A =



10

Serie B =

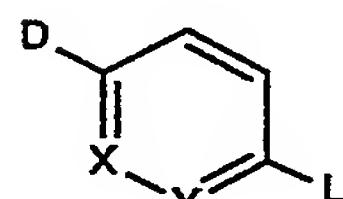


15

20

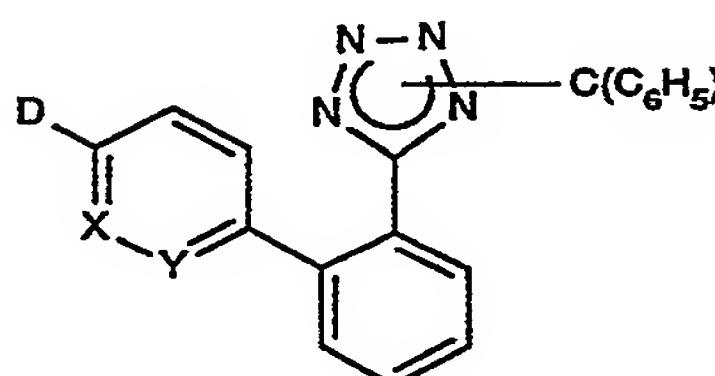
25

Serie C =



30

Serie E =

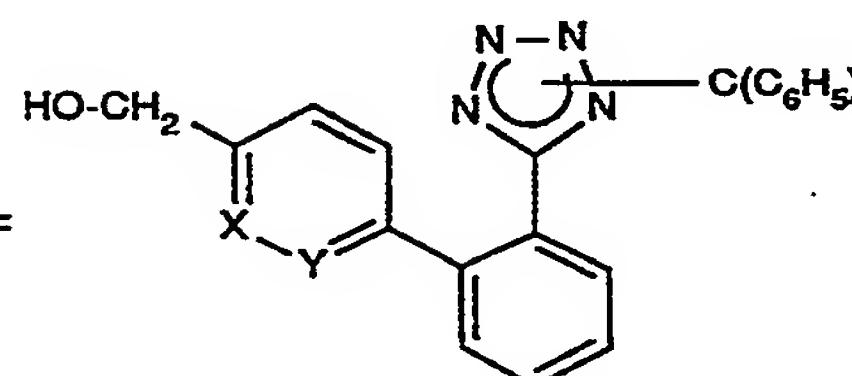


35

40

45

Serie G =

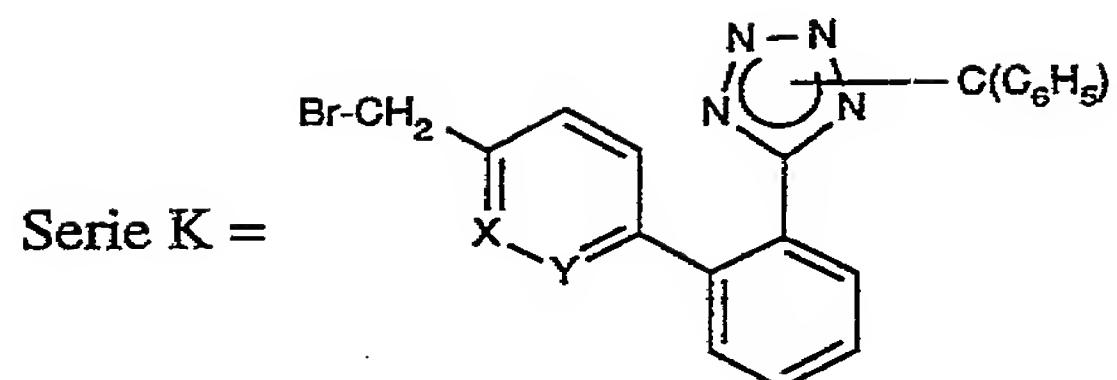


50

55

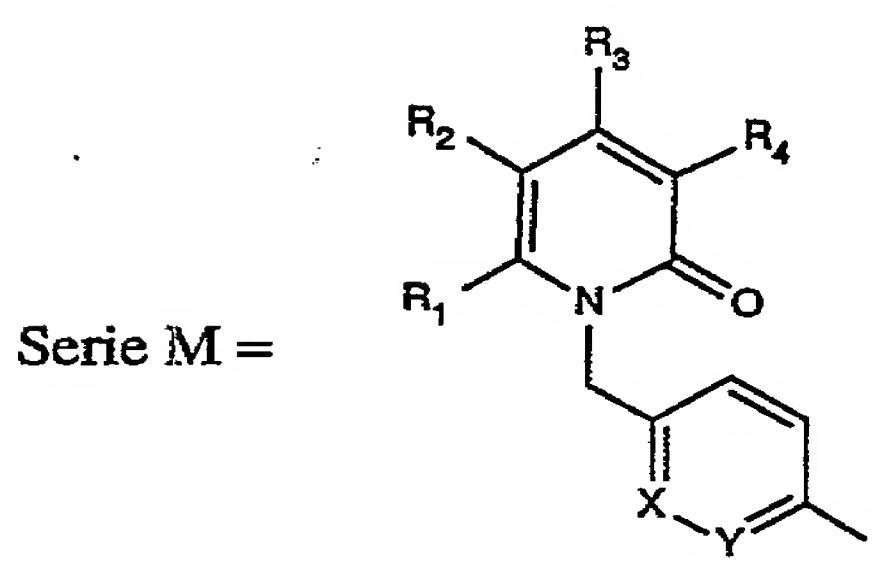
60

65



5

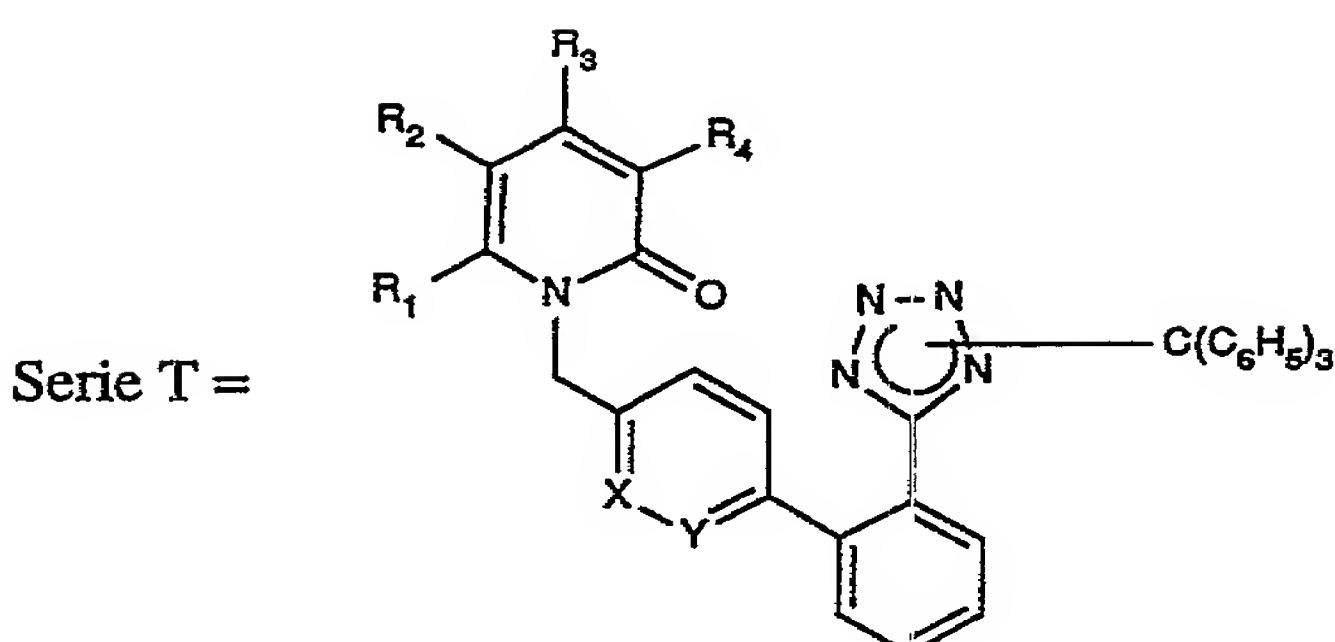
10



15

20

25



30

35

40

Abkürzungen

n-Prop = $\text{CH}_3-\text{(CH}_2)_2-$ n-Bu = $\text{CH}_3-\text{(CH}_2)_3-$ n-Pen = $\text{CH}_3-\text{(CH}_3)_4-$

c-Prop =

45



50

Lösemittel

1) Petrolether/Essigester = 2 : 1

55

2) Dichlormethan/Methanol = 10 : 1

3) Petrolether/Essigester = 1 : 1

4) Dichlormethan/Essigester = 20 : 1

5) Toluol/Essigester/Eisessig = 10 : 30 : 1

6) Petrolether/Essigester = 3 : 1

7) Dichlormethan/Methanol/Eisessig = 100 : 10 : 3

60

8) Toluol/Essigester/Eisessig = 30 : 20 : 1

9) Dichlormethan/Methanol/Eisessig = 100 : 10 : 5

10) Essigester

11) Hexan/Essigester = 3 : 1

12) Petrolether/Essigester = 5 : 1

65

Ausgangsverbindungen

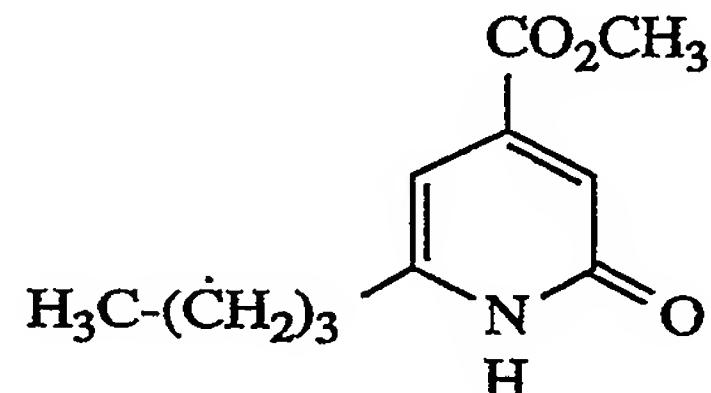
Herstellungsverfahren 1.1A

5

Beispiel 1A

6-Butyl-4-methoxycarbonyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

10



15

Zu einer Suspension von 29,25 g (0,15 mol) 6-Butyl-2-oxo-1,2-dihydro-isonicotinsäure in 200 ml Methanol tropft man unter Eiskühlung 12,5 ml (0,17 mol) Thionylchlorid und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Man engt zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand über 450 g Kieselgel (230–400 mesh) mit Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 10 : 1. Aus Dichlormethan, Ether, Petrolether, kristallisieren 29,6 g (94%) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 106°C.

25

Herstellungsverfahren 1.2A

Es wird analog 1.1A verfahren, jedoch bei 50°C gerührt und gegebenenfalls weiteres Thionylchlorid (Gesamtmenge 1,2–3 Moläquivalent) bis zur vollständigen Umsetzung zugegeben.

30 In Analogie zu den jeweils gekennzeichneten Vorschriften werden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

35

40

45

50

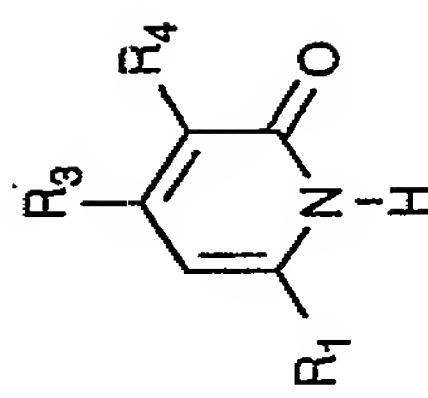
55

60

65

Tabelle 1:

Serie A

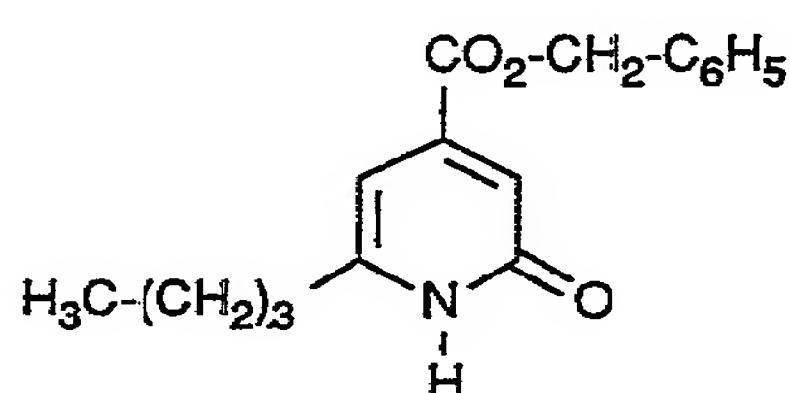


Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	R ⁴	F _{p.} (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangsverbindung			Herstellungs- verfahren analog
						R ¹	R ³	R ⁴	
2A	n-Pr	COOCH ₃	H	144	88	n-Pr	COOH	H	1.1A
3A	c-Pr	COOCH ₃	H	191	35	c-Pr	COOH	H ^{1a)}	1.1A
4A	n-Pen	COOCH ₃	H	100	87	n-Pen	COOH	H	1.1A
5A	CH ₃ OCH ₂	COOCH ₃	H	165	68	CH ₃ OCH ₂	COOH	H ^{1b)}	1.1A
8A	n-Pr	CONH ₂	H	>280	66	n-Pr	COOCH ₃	H	3A

Herstellungsverfahren 2A

Beispiel 6A

6-Butyl-4-benzylloxycarbonyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin



- 1) Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Pyridon-carbonsäuren werden nach der bei D. Libermann, al., Bull. Soc. Chim. Fr. 1958, 687 angegebenen Reaktion-Sequenz hergestellt.
- a) ausgehend von Cyclopropyl-methyl-keton
 - b) ausgehend von Methoxymethyl-methyl-keton

Zu einer Lösung von 6,0 g (31 mmol) 6-Butyl-2-oxo-1,2-dihydro-isonicotinsäure in 100 ml DMF gibt man 13,3 g (123 mmol) Benzylalkohol und 4,7 g (31 mmol) Hydroxybenzotriazol. Die entstandene klare Lösung wird auf 0°C gekühlt, gefolgt von der Zugabe von 7,0 g (34 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 4,2 ml (31 mmol) Triethylamin. Man lässt auf 20°C erwärmen, röhrt noch 2 Stunden nach und arbeitet wäßrig auf. Man erhält 6,8 g (77% d.Th.) der Titelverbindung. Fp.: 139°C (aus Dichlormethan/Ether/Petrolether)

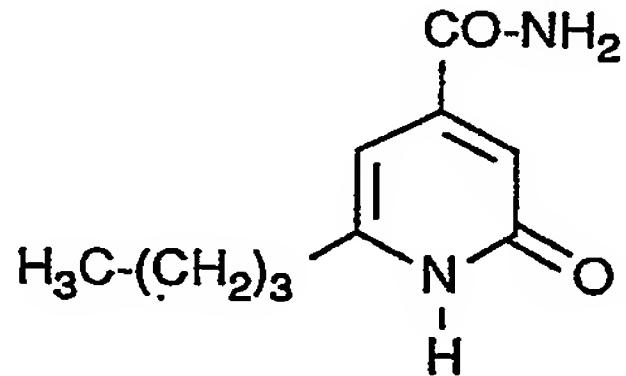
Herstellungsverfahren 3A

Beispiel 7A

10

6-Butyl-4-carbamoyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin

15



20

3 g (14,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A werden einige Minuten in 10 ml Ethanol und 20 ml konz. Ammoniak erhitzt. Dann werden je dreimal weitere 5 ml konz. Ammoniak zugegeben und wieder kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet.

25 Ausbeute: 1,19 g (43%) farblose Kristalle
Fp.: ab 290°C (Zersetzung).

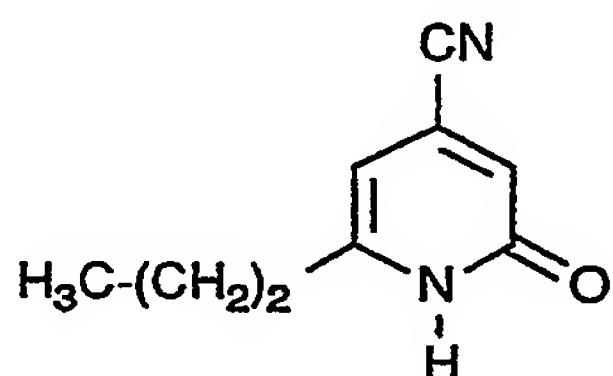
Herstellungsverfahren 4A

30

Beispiel 9A

4-Cyano-2-oxo-6-propyl-1,2-dihdropyridin

35



40

45 57 g (0,245 mol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden in 0,5 l Dioxan suspendiert, mit 47,6 ml (0,59 mol) Pyridin und tropfenweise mit 45,8 ml (0,325 mol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 1 h bei 70°C gerührt. Es werden zweimal je 9,5 ml (0,118 mol) Pyridin und 9,2 ml (0,065 mol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben und jeweils 1 h bei 70°C gerührt. Dann werden die Lösemittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und vom Niederschlag (Ausgangsmaterial) abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, eingeengt und über 450 g Kieselgel mit Dichlormethan/Essigester 10 : 0 → 1 : 1 filtriert.

50 Ausbeute: 22,2 g (46%) farblose Kristalle
Fp.: 156°C (Ether/Petrolether)

55

60

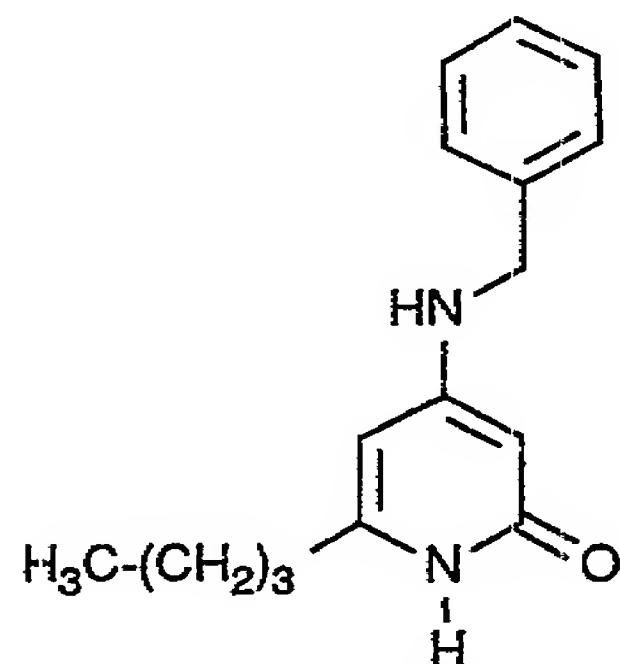
65

Herstellungsverfahren 5A

Beispiel 10A

4-Benzylamino-6-butyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

5



2,7 g (16 mmol) 6-Butyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin werden in 16 ml Benzylamin 4 h am Rückfluß gekocht. Man kühlt ab, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab und wäscht mit Ether nach.

Ausbeute: 2,6 g (63%) farblose Kristalle

Fp.: 190°C.

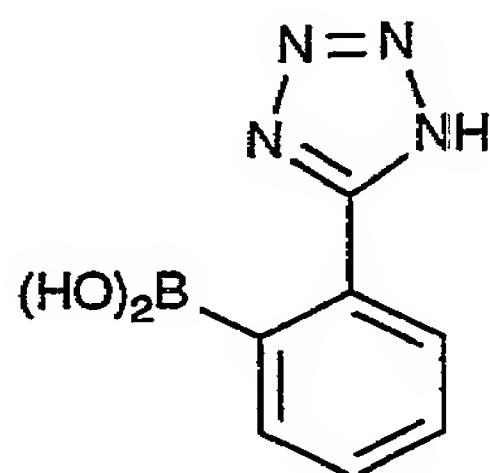
25

Herstellungsverfahren B

Beispiel 1B

30

2-(Tetrazol-5-yl)phenylboronsäure



Eine Lösung von 2,9 g (20 mmol) 5-Phenyltetrazol in 50 ml THF wird bei -5°C unter Argon mit 17,6 ml (44 mmol) einer 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man lässt 30 min bei -5°C bis 0°C röhren und gibt bei dieser Temperatur 10 ml (88 mmol) Borsäuretrimethylester hinzu. Dann wird das Kühlbad entfernt, und die Lösung bei Raumtemperatur mit 10 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt. Nach 1 h wird mit 100 ml Essigester extrahiert, die organische Phase abgetrennt, und die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Toluol/Eisessig/Methanol (38 : 0,1 : 2) gereinigt.

Ausbeute: 2,65 g (70% d.Th.)

45

$R_f = 0,26$ (Toluol/Methanol/Eisessig = 32 : 8:1)

^{13}C -NMR: $\delta = 156,7; 137,9; 133,5; 129,8; 128,9; 127,7; 126,9$ ppm.

50

55

60

65

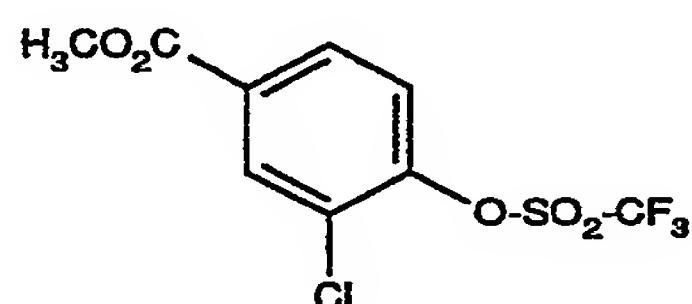
Herstellungsverfahren C

Beispiel 1C

5

3-Chlor-4-triflurmethylsulfonyloxy-benzoësäure-methylester

10



15

Zu einer Lösung von 5,49 g 3-Chlor-4-hydroxy-benzoësäure-methylester (29,4 mmol) in 15 ml Pyridin wird bei 0°C langsam 5,5 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid (33 mmol) getropft. Nach 5 min Rühren bei 0°C und 4 h bei RT wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Ether verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, verd. Salzsäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und mit Methylenechlorid über Kieselgel chromatographiert, um 8,93 eines hellgelben dünnflüssigen Öls zu erhalten [95,2% d. Th., R_f 0,63 (Hexan : Essigester = 3 : 1)].

Die in der Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zu den dort gekennzeichneten Vorschriften hergestellt:

25

30

35

40

45

50

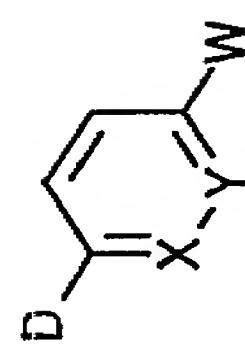
55

60

65

Tabelle 2:

Serie C



Bsp.-Nr.	X	Y	D	W	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangsverbindung			Herstellungs- verfahren analog (Nr.)	5
							X	Y	D		
2C	C-H	CO-CH ₃	CH ₃	-OSO ₂ CF ₃	0,76 ⁶⁾	98	CH	CO-CH ₃	CH ₃	OH	1C
3C	C-H	C-CN	COOCH ₃	-OSO ₂ CF ₃	0,63 ¹⁾	100					Beispiel Nr. 5C
4C	N	C-H	CH ₃	-OSO ₂ CF ₃		100	N	C-H	CH ₃	OH	1C
											10
											15
											20
											25
											30
											35
											40
											45
											50
											55
											60
											65

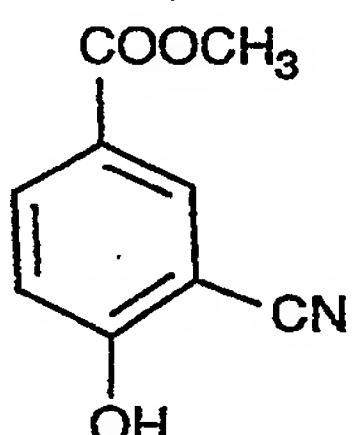
Herstellungsverfahren 2C

Beispiel 5C

5

2-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-benzonitril

10



15

Eine Suspension von 70,6 g (0,32 mol) der Verbindung aus Beispiel 6C und 3,48 g (0,06 mol) Natriummethylat in
20 0,5 l Methanol wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, bei 25°C wird mit 1N Salzsäure auf pH = 6,5 eingestellt, im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und aus Diethylether/Petrolethergemischen kristallisiert.

Ausbeute: 98% der Theorie

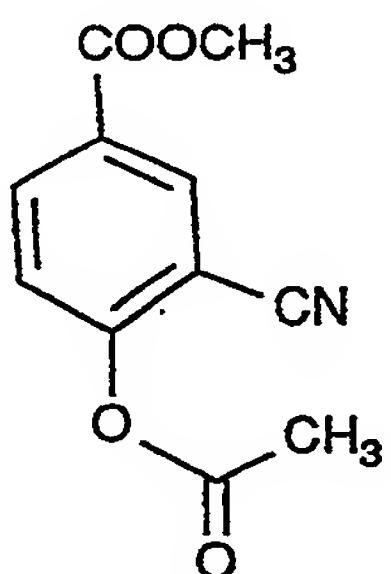
25 Schmelzpunkt: 193°C.

Beispiel 6C

30

2-Acetoxy-5-methoxycarbonyl-benzonitrile

35



40

45 70,3 g (0,36 mol) der Verbindung aus Beispiel 7C werden in 0,5 l Acetanhydrid 1,5 h unter Rückfluß gerührt. Es wird zur Trockne eingeengt, in Dichlormethan gelöst, und die Titelverbindung durch Zugabe von Petrolether auskristallisiert.

Ausbeute: 89,7% der Theorie

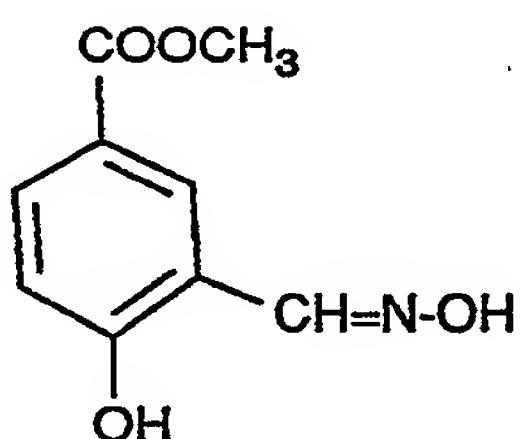
Schmelzpunkt: 98°C.

50

Beispiel 7C

2-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-benzaldehydoxim

55



60

65

Zu einer Lösung von 80,5 g (0,45 mol) 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylbenzaldehyd in 300 ml Methanol wird eine Lösung von 68,0 g (0,83 mol) Natriumacetat und 68,0 g (0,98 mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 300 ml Wasser getropft und 2 h bei 25°C gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und

im Vakuum über Phosphorpentoxid zu 70,4 g der Titelverbindung getrocknet.
 Ausbeute: 80,7% der Theorie
 Schmelzpunkt: 155°C.

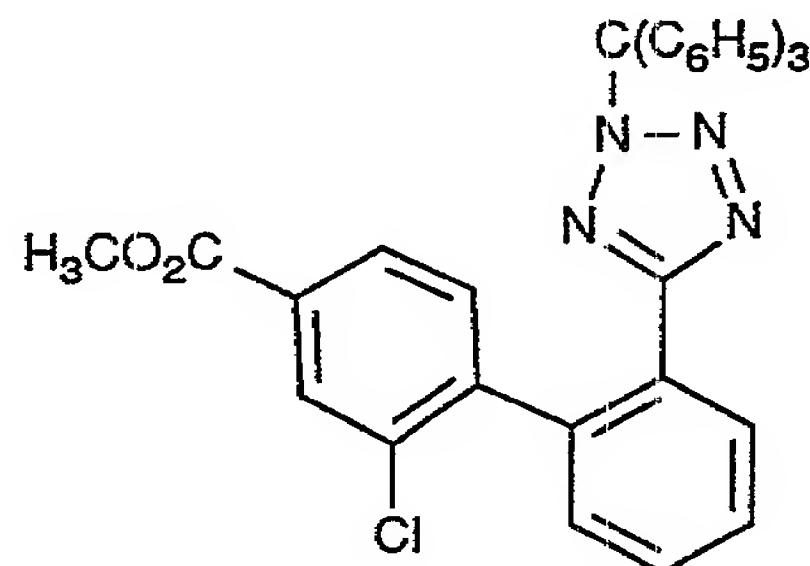
Herstellungsverfahren E

5

Beispiel 1E

5-(2'Chlor-4'-methoxycarbonyl-biphen-2-yl)-2-triphenylmethyl-1H-tetrazol

10



15

20

25

30

35

40

45

50

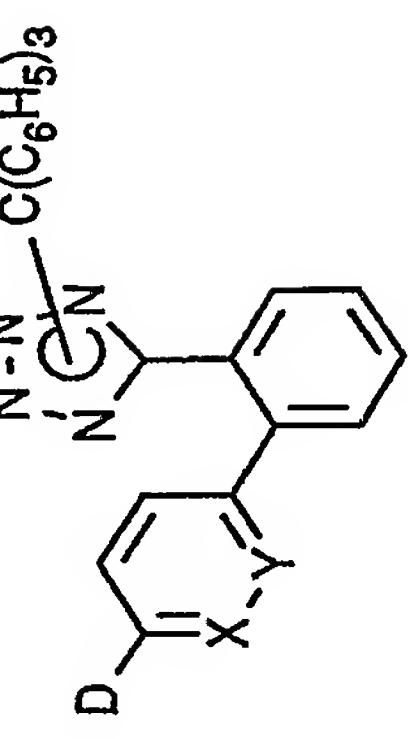
55

60

65

Durch eine Lösung von 1,00 g (3,14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1C in 50 ml Toluol wird Argon geleitet. Nach Zugabe von 168 mg Pd ($C_6H_5)_4$ (0,146 mmol), 6 ml Methanol, 1,63 g (3,77 mmol) 2-(N-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)-phenylboronsäure und einer Lösung von 333 mg (3,14 mmol) Natriumcarbonat in 4 ml entgastem Wasser wird die Emulsion über Nacht bei 100°C gerührt. Zugabe der gleichen Menge Katalysator, gefolgt von 2,5 h Rühren bei 100°C vervollständigt die Reaktion. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Essigester vereilt, die organische Phase wird mit verd. Natriumcarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über Kieselgel chromatographiert (Hexan : Essigester = 10 : 1), um 10,1 g eines hellgelben Feststoffs zu ergeben [57,9% d.Th, R_f 0,46 (Hexan : Essigester = 3 : 1)].

Die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zu den dort gekennzeichneten Vorschriften hergestellt:

Tabelle 3:

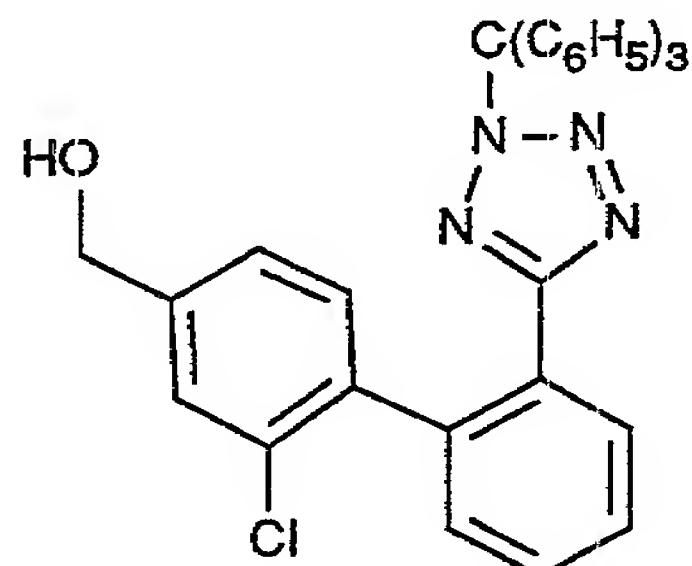
Bsp.-Nr.	X	Y	D	R_f	Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)	
							Ausgangsverbindung	
2E	C-H	CO-CH ₃	CH ₃	0,48 ¹²⁾	47	2C	E	
3E	C-H	C-CN	COOCCH ₃		26	3C	E	
4E	N	C-H	CH ₃	0,23 ¹⁾	67	4C	E	

Herstellungsverfahren G

Beispiel 1G

5-(2'-Chlor-4'-hydroxymethyl-biphen-2-yl)-triphenylmethyl-1H-tetrazol

5



Eine Lösung von 22,0 g (39,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1E in 180 ml THF wird mit 1,27 g Methanol (39,6 mmol) und 1,29 g Lithiumborhydrid (59,4 mmol) versetzt, dann 30 min bei RT und 1 h unter Rückfluß gerührt. Zugabe weiterer 0,63 g Methanol (0,20 mmol) und 1 h Röhren unter Rückfluß vervollständigen die Reaktion. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt; der Rückstand wird in 200 ml Methylenechlorid aufgenommen und unter einem kräftigen Argon-Strom mit Eisbad langsam mit 100 ml N Kaliumhydrogensulfat-Lösung versetzt. Nach Trennen der Phasen wird die wäßrige Phase mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um 20,5 g weiße Kristalle zu ergeben [98,19% d.Th.; Fp. 186-7°C (Zers.) R_f 0,15 (Hexan : Essigester = 3 : 1)].

Die in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zu den dort gekennzeichneten Vorschriften hergestellt:

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 4:

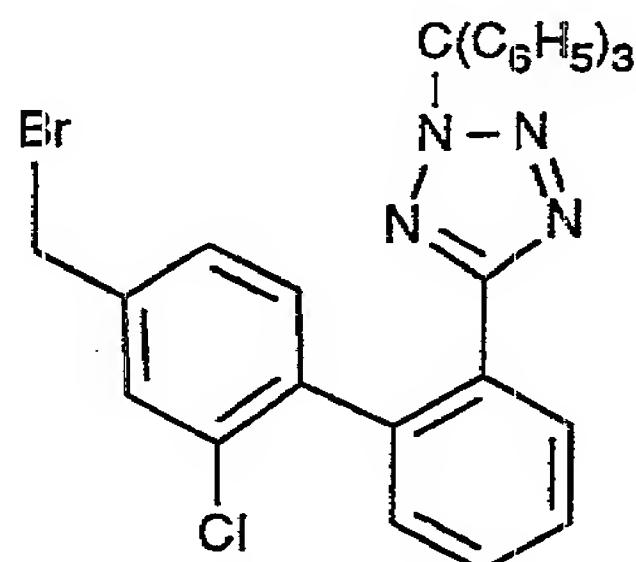
Bsp.-Nr.	X	Y	Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)	Ausgangsverbindung	G
2G	C-H	C-CN	208	64	3E		

Herstellungsverfahren 1K

Beispiel 1K

5-(4'-Brommethyl-2'-chlor-biphen-2-yl)-2-triphenylmethyl-1H-tetrazol

5



Zu einer Lösung von 11,2 g Triphenylphosphin (42,5 mmol) in 100 ml Methylenchlorid werden im Eisbad unter Argon erst 6,79 g Brom (42,5 mmol), dann 20,4 g der Verbindung aus Beispiel 1G in 300 ml Methylenchlorid getropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Kieselgel filtriert und mit Methylenchlorid eluiert. Einengen des Filtrats und Digerieren des Rückstands mit Hexan ergeben 15,8 g weiße Kristalle [68,9% d.Th.; R_f 0,40 (Hexan/Essigester = 3 : 1)].

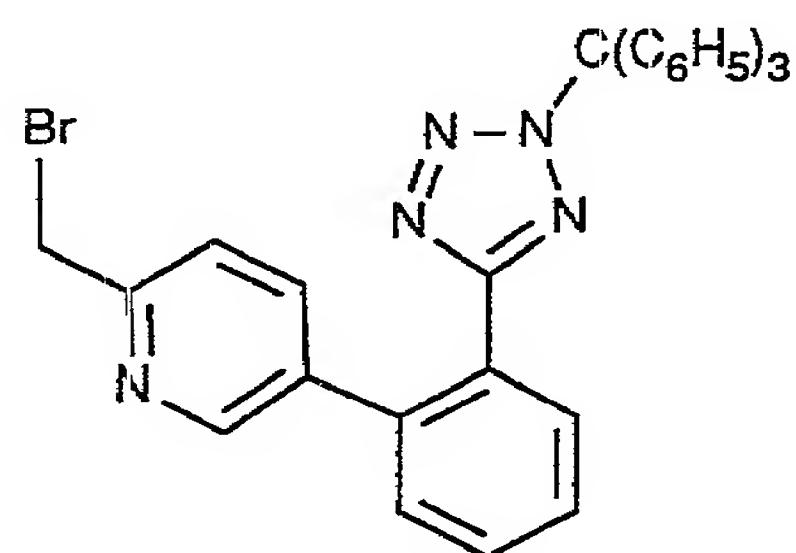
25

Herstellungsverfahren 2K

Beispiel 4K

2-Brommethyl-5-[2-(2-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)phenyl]pyridin

30



Eine Suspension aus 4,78 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4E, 2 g (11,2 mmol) N-Bromsuccinimid und einer Spatelspitze 2,2'-Azo-bis-(2-methylpropionsäurenitril) in 170 ml Tetrachlorkohlenstoff wird über Nacht unter Rückfluß an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5 : 1 zu 1,2 g der Titelverbindung chromatographiert. Ausbeute: 22% d.Th.

R_f (Essigester/Petrolether 1 : 5, Kieselgel) = 0,34.

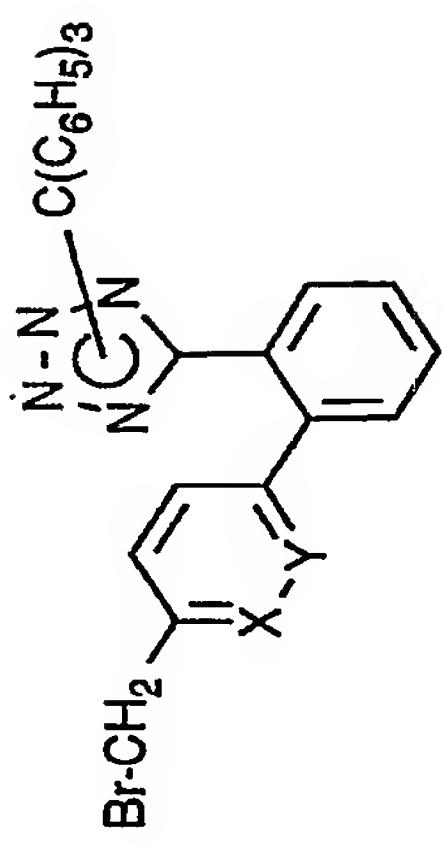
Die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zu den dort gekennzeichneten Vorschriften hergestellt:

50

55

60

65

Tabelle 5:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

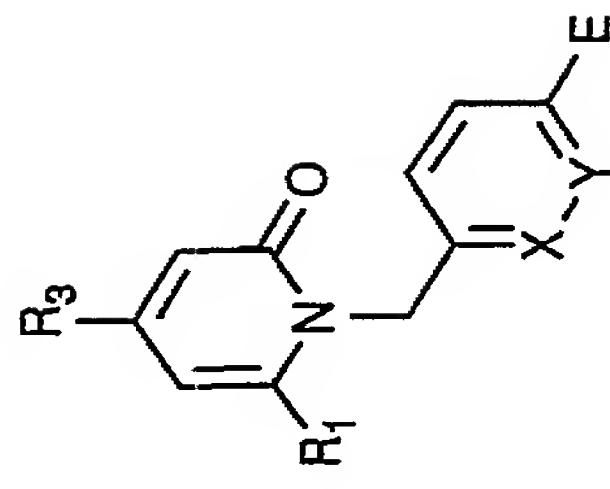
50

55

60

65

Bsp.-Nr.	X	Y	R_f	Ausgangsverbindung	Herstellungsverfahren analog (Nr.)	
					Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)
2K	C-H	C-OCH ₃	0,41 ⁶⁾		74	2G
3K	C-H	C-CN		194	51	2G
					2K	1K

**Tabelle 6:****Serie M**

Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	X	Y	E	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- Material (Nr.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)	5
1M	n-Bu	COOCH ₃	C-F	C-H	J	0,44 ⁶⁾	25	1A + 2-Fluor-4-iod- benzylbromid	1T	10
2M	n-Pen	COOCH ₃	C-F	C-H	J			4A + 2-Fluor-4-iod- benzylbromid	1T	15
3M	n-Bu	COOCH ₃	C-Cl	C-H	J	0,67 ³⁾		1A + 2-Chlor-4-iod- benzylbromid	1T	20
4M	n-Bu	COOCH ₃	C-H	C-F	Br	0,27 ¹⁾		1A + 5C + 4-Brom 3-Fluor-benzyl- bromid	1T	25
5M	n-Bu	COOCH ₃	C-H	C-CH ₃	Br	0,40 ⁶⁾		1A + 4-Brom 3-Methyl-benzyl- bromid	1T	30
										35
										40
										45
										50
										55
										60
										65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

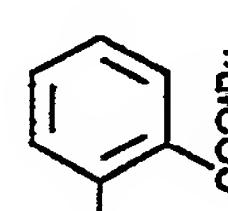
55

60

65

Fortsetzung Tabelle 6:

Serie M

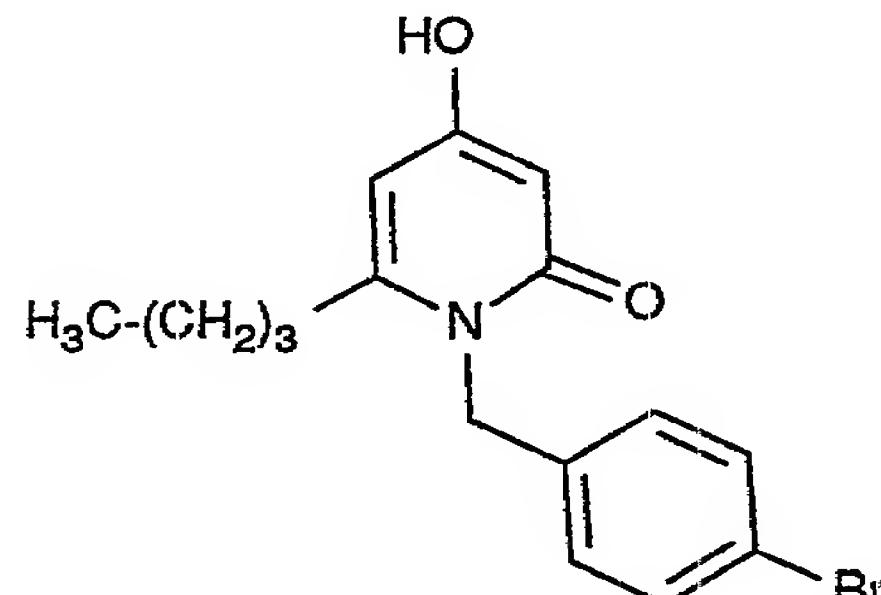
Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	X	Y	E	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- Material (Nr.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)
6M	n-Bu	COOCH ₃	C-F	-H	Br	0,46 ²⁾	33	1A + 4-Brom-3-nitro- benzylbromid	1T
7M	n-Bu	COOCH ₃	C-F	C-H	Br	0,14 ¹⁾	82	1A + 2-Brom-5-bromo- methyl-pyridin	1T
8M	n-Bu	COOCH ₂ - C ₆ H ₅	C-Cl	C-H	Br	0,25 ¹⁾	82	6A + 2-Brom-5-bromo- methylpyridin	1T
9M	n-Bu	COOCH ₃	C-H	C-H					1T 1A + 4'-Bromomethyl- biphenyl-2-carbonsäure- tert.butylester

Herstellungsverfahren 1M

Beispiel 10M

1-(4-Brom-benzyl)-6-butyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin

5



Zu einer siedenden Lösung von 2,02 g (12 mmol) 6-Butyl-4-hydroxy-pyran-2-on in 25 ml DMF und 40 ml Wasser wird über 5 h eine Lösung von 4-Brom-benzylamin in 5 ml DMF getropft und 1 h weitergekocht. Es wird mit 100 ml Wasser verdünnt, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an 150 g Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 10:1 chromatographiert.
Ausbeute: 1,1 g (27%) farblose Kristalle
Fp.: 184°C (aus Ether)

25

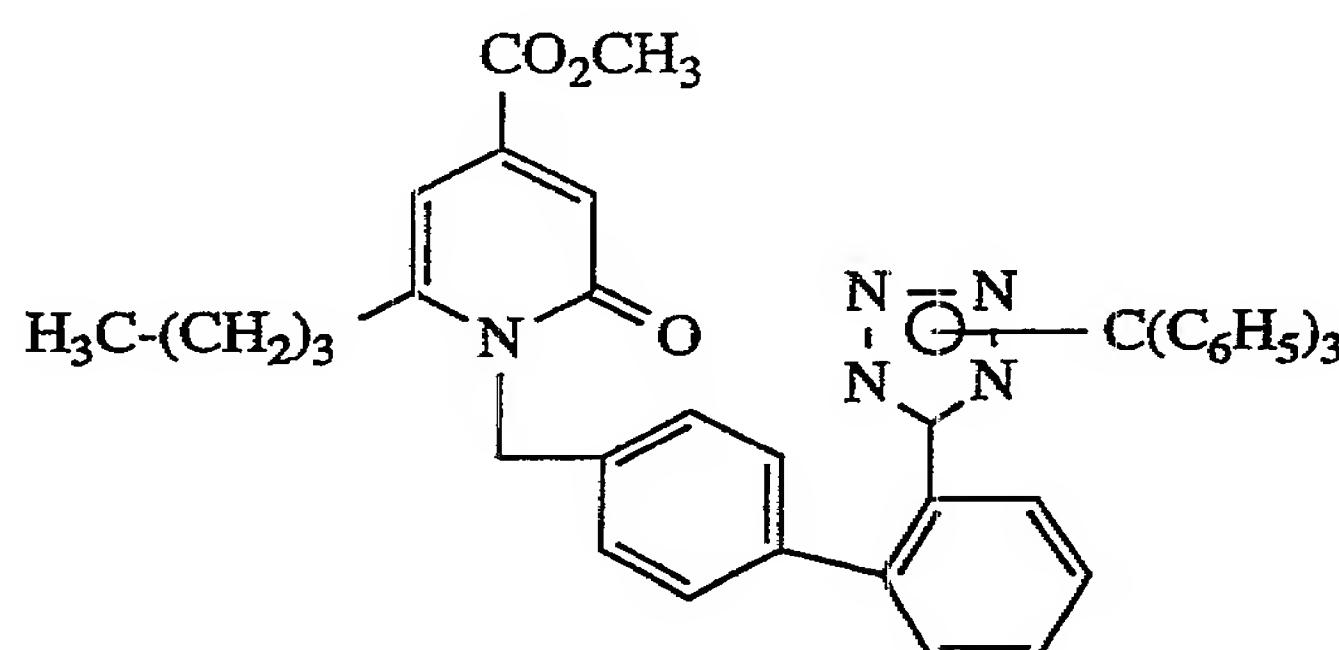
Herstellungsverfahren 1T

30

Beispiel 1T

6-Butyl-4-methoxycarbonyl-2-oxo-1-[2'-(N-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1,2-dihydropyridin

35



Zu einer Lösung von 31,4 g (0,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in 600 ml Dimethoxyethan gibt man 61,1 g (0,188 mol) Caesiumcarbonat, röhrt 15 Minuten bei Raumtemperatur, gibt dann 100,4 g (0,18 mol) N-Triphenylmethyl-5-[2-(4'-Brommethyl-biphenyl)]tetrazol zu, röhrt über Nacht bei Raumtemperatur und kocht 3 h am Rückfluß. Dann wird die Reaktionsmischung zwischen Wasser und Essigester (je ca. 0,8 l) verteilt, die organische Phase mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Na2SO4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über 2 kg Kieselgel (230–400 mesh) mit Petrolether/Essigester (5:1) → (1:1) filtriert.

55

Ausbeute: 39,8 g (38,6%) gelblicher amorpher Feststoff

Rf: 0,3 Petrolether/Essigester (2:1).

Als Nebenprodukt isoliert man ca. 70 g rohes 6-Butyl-4-methoxycarbonyl-2-[2'-(N-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy-pyridin}

60

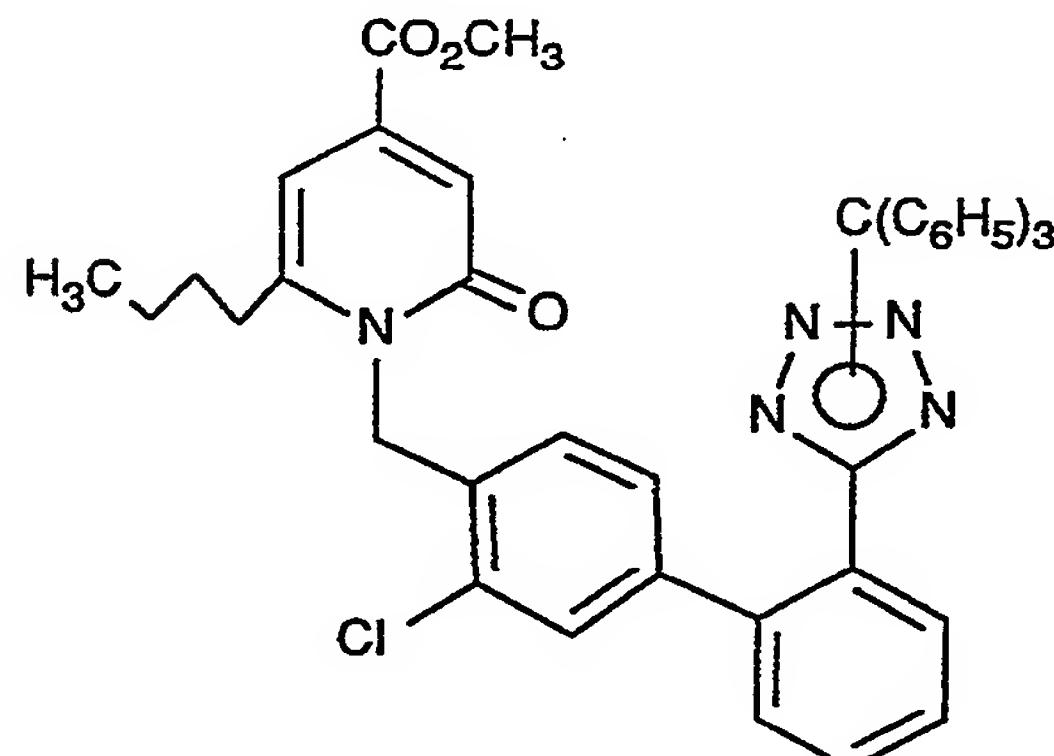
Rf: 0,78 Petrolether/Essigester (2:1)

65

Herstellungsverfahren 2T

Beispiel 13T

5 6-Butyl-4-methoxycarbonyl-2-oxo-1-[{3-chlor-2'-(N-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]methyl}-1,2-di-hydropyridin



10

15

20

25

Durch eine Suspension von 5,3 g (12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3M 5,0 g (12 mmol) 2-(N-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)-phenylboronsäure und 1,22 g (11,5 mmol) Natriumcarbonat in 14 ml Wasser, 14 ml Methanol und 110 ml Toluol wird Argon geleitet, und danach 0,70 g (0,61 mmol) Tetrakistriphenyl-phosphinpalladium (0) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 90°C erhitzt, bei Raumtemperatur mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Das Waschen der organischen Phase erfolgt mit gesättigter Kochsalzlösung, das Trocknen über Natriumsulfat. Einengen und Chromatographie über Kieselgel (Essigester : Petrolether = 1 : 3) ergeben 3,44 g der Titelverbindung (41% der Theorie; R_f 0,23 (Essigester : Petrolether = 1 : 3)).

Die in Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zu den dort gekennzeichneten Vorschriften hergestellt:

35

40

45

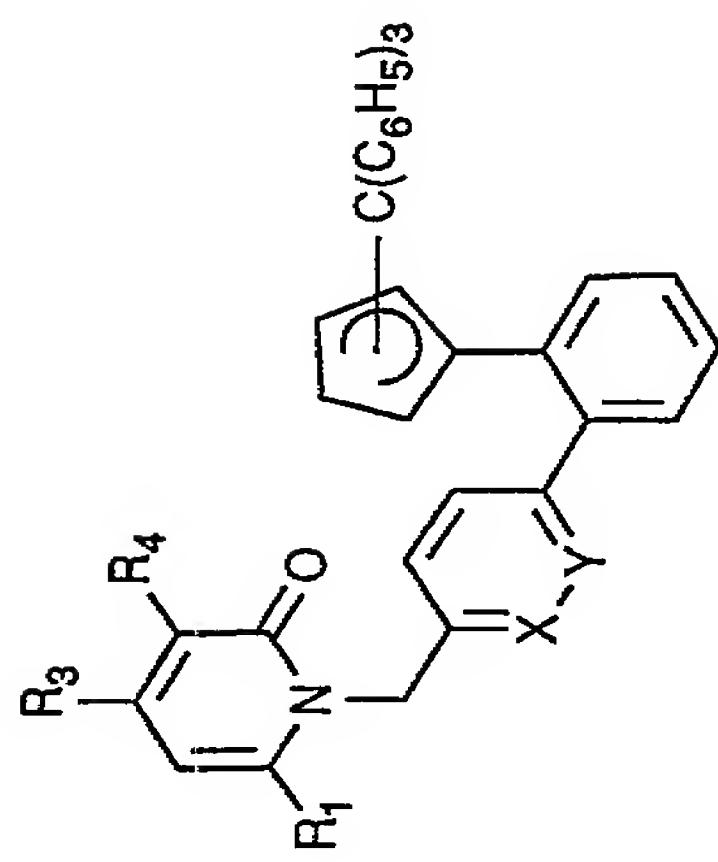
50

55

60

65

Tabelle 7:



Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	R ⁴	X	Y	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- Material (Nr.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)
									Ph
3T	n-Bu	CONH ₂	H	C-H	C-H	C-H	0,33 ²⁾	20	7A
4T	n-Pr	COOCH ₃	H	C-H	C-H	C-H	0,24 ¹⁾	26	1T
5T	c-Pr	COOCH ₃	H	C-H	C-H	C-H	0,12 ¹⁾	39	2A
6T	n-Pen	COOCH ₃	H	C-H	C-H	C-H	0,29 ¹⁾	33	3A
7T	n-Bu	COOCH ₂ CH ₃	CN	C-H	C-H	C-H	0,19	19	6-Butyl-3-cyano-2-oxo-1,2-dihydro-C ⁻ pyridin-carbonsäure-ethylester
8T	n-Bu	COOCH ₃	J	C-H	C-H	C-H	0,31 ⁴⁾	1T	1T
9T	n-Pr	CN	H	C-H	C-H	C-H	0,33 ¹⁾	46	9A
10T	n-Bu	OH	H	C-H	C-H	C-H	0,48 ²⁾	46	10M
11T	n-Bu	NH-CH ₂ C ₆ H ₅	H	C-H	C-H	C-H	0,75 ²⁾	20	10A
12T	n-Bu	COOCH ₃	H	C-F	C-H	C-H		1M	1M

Fortsetzung Tabelle 7:

Serie T

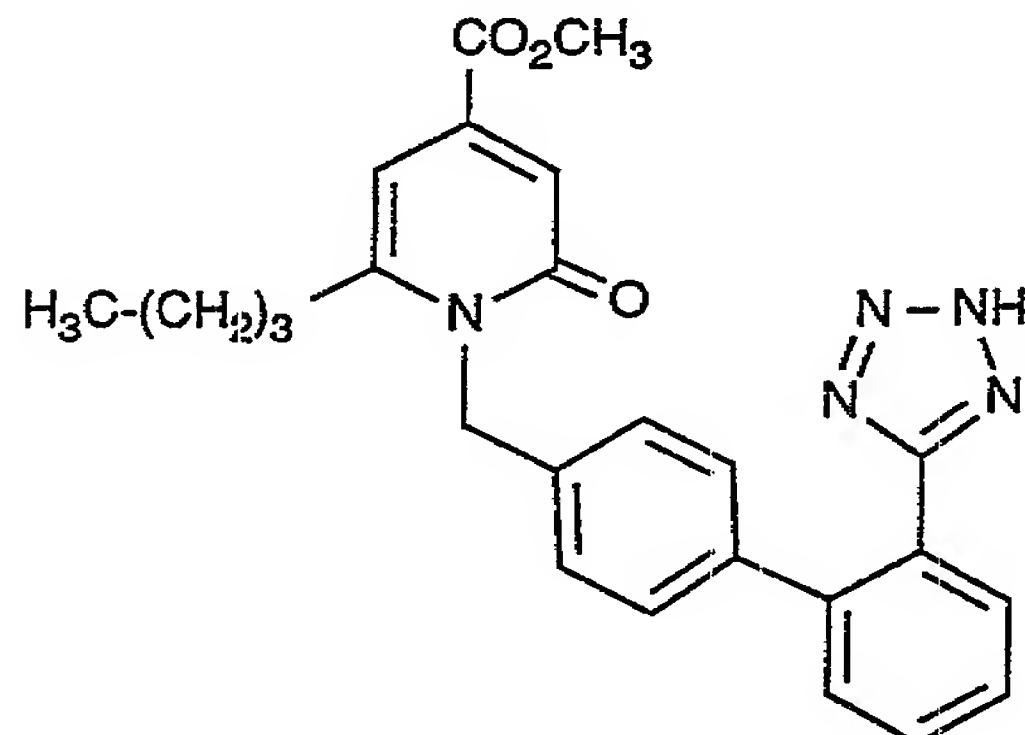
Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	R ⁴	X	Y	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- Material (Nr.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)	
									C-Cl	C-H
13T	n-Bu	COOCH ₃	H	C-Cl	C-H	0,23 ⁶⁾	41	3M		2T
14T	n-Bu	COOCH ₃	H	C-H	C-Cl	0,35 ⁶⁾	35	1A + 1K		1T
15T	n-Bu	COOCH ₃	H	C-H	C-CH ₃	0,63 ⁸⁾		5M		2T
16T	n-Bu	COOCH ₃	H	C-H	C-OCH ₃	0,39 ³⁾		1A + 2K		1T
17T	n-Bu	COOCH ₃	H	C-H	C-CN	0,16 ¹⁾		1A + 3K		1T
18T	n-Bu	COOCH ₃	H	C-H	C-NO ₂	0,27 ¹⁾		6M		2T
19T	CH ₃ OCH ₂	COOCH ₃	H	C-H	C-Cl			5A + 1K		
20T	n-Bu	COOCH ₃	H	N	C-H	0,40 ³⁾	3	1A + 4K		1T
21T	n-Bu	COOCH ₃	H	C-H	N	0,64 ¹⁰⁾		7M		2T
22T	n-Bu	COOCH ₂ C ₆ H ₅	H	C-H	N	0,3 ³⁾	31	8M		2T

Herstellungsverfahren 1

Beispiel 1

6-Butyl-4-methoxycarbonyl-2-oxo-1[2'-tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl)methyl]-1,2-dihydropyridin

5



10

15

20

a) Eine Lösung von 3,0 g (4,37 mol) der Verbindung aus Beispiel 1T in 40 ml Aceton wird mit 0,4 ml konz. Salzsäure 30 min bei RT gerührt und dann ca. 1 min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe weiterer 0,4 ml konz. Salzsäure wird der Prozeß wiederholt. Man engt zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an 90 g Kieselgel 230—400 mesh mit Dichlormethan/Methanol (50 : 1) → (10 : 1).

25

Ausbeute: 1,045 g (54%) farbloser Schaum.

b) 5 g (7,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1T werden in 35 ml Methanol suspendiert und mit 2,5 ml konz. Salzsäure versetzt, wodurch eine klare Lösung entsteht. Man röhrt 3 h bei Raumtemperatur, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Methanol nach und trocknet im Vakuum über P₂O₅.

30

MS (FAB): 444 (100%, m + H), 235 (93%)
Ausbeute: 2,6 g (80,3%) farbloser Feststoff vom Fp. 209°C (Zers.)

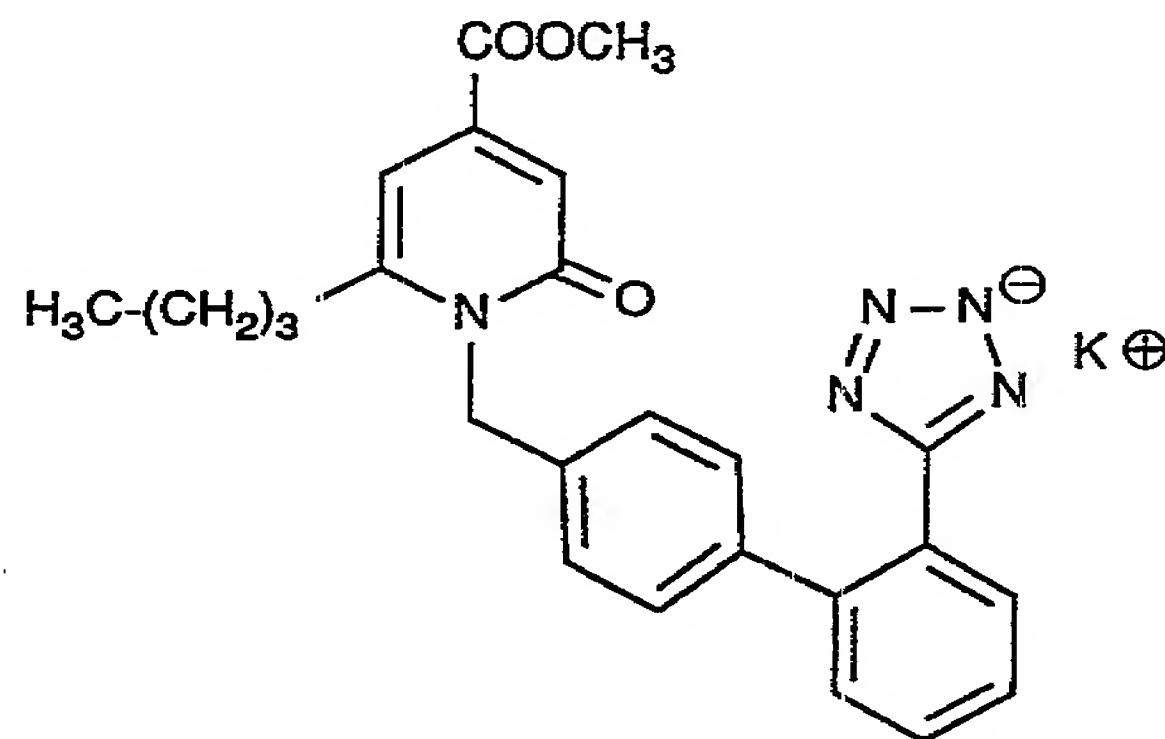
Herstellungsverfahren 2

35

Beispiel 2

6-Butyl-4-methoxycarbonyl-2-oxo-1[(2'-tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl)methyl]1,2-dihydropyridin Kalium-Salz

40



45

50

55

443 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden in 10 ml Methanol und 5 ml THF in der Wärme gelöst und bei RT mit 1 ml (1 mmol) 1 M Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach Abziehen der Lösemittel wird in Wasser aufgenommen und lyophilisiert.

60

Ausbeute: 466 mg (93%) farbloser, amorpher Feststoff

FAB-MS: 482 (100%, M + H), 520 (20%, M + K).

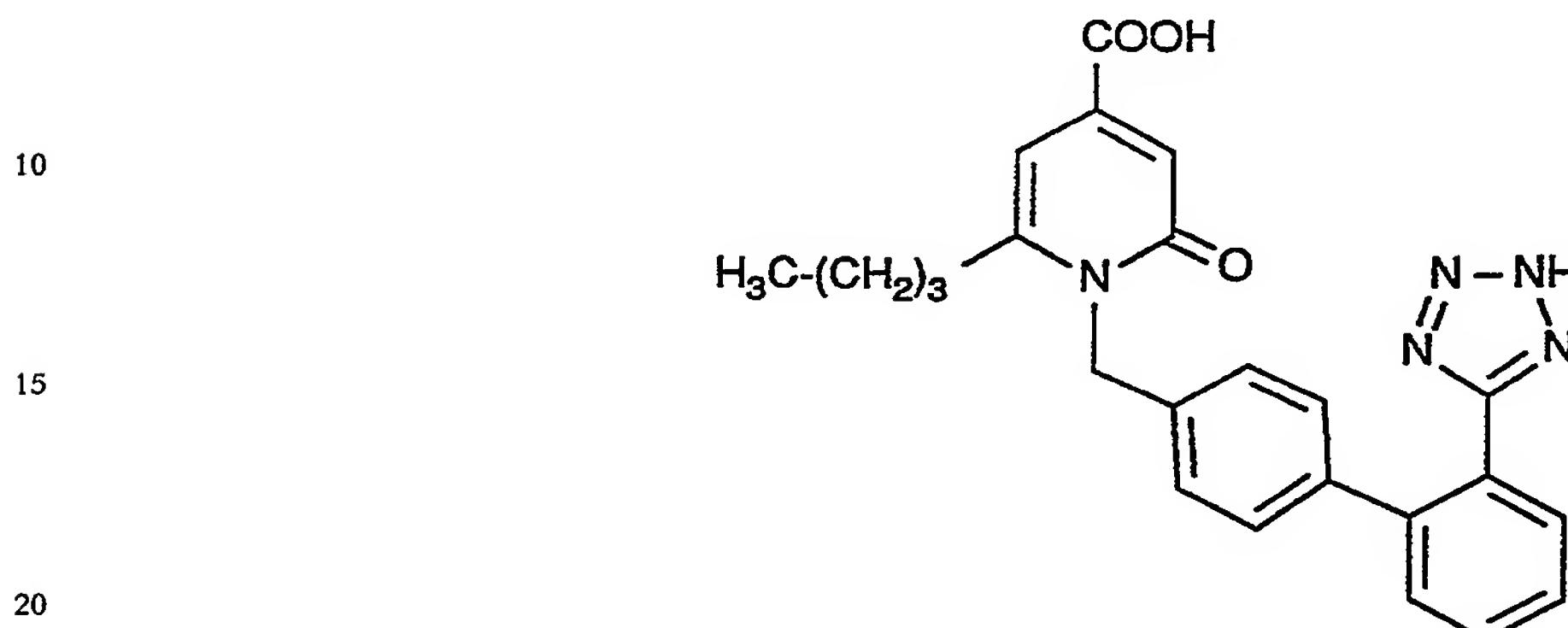
¹H-NMR, [D₆]—DMSO δ = 0,8 [t,3H,(CH₂)₃—CH₃], 3,35 [s,3H,COOCH₃], 5,3 [s,2H,N—CH₂].

65

Herstellungsverfahren 3

Beispiel 3

5 6-Butyl-4-carboxy-2-oxo-1-[(2'-tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1,2-dihdropyridin

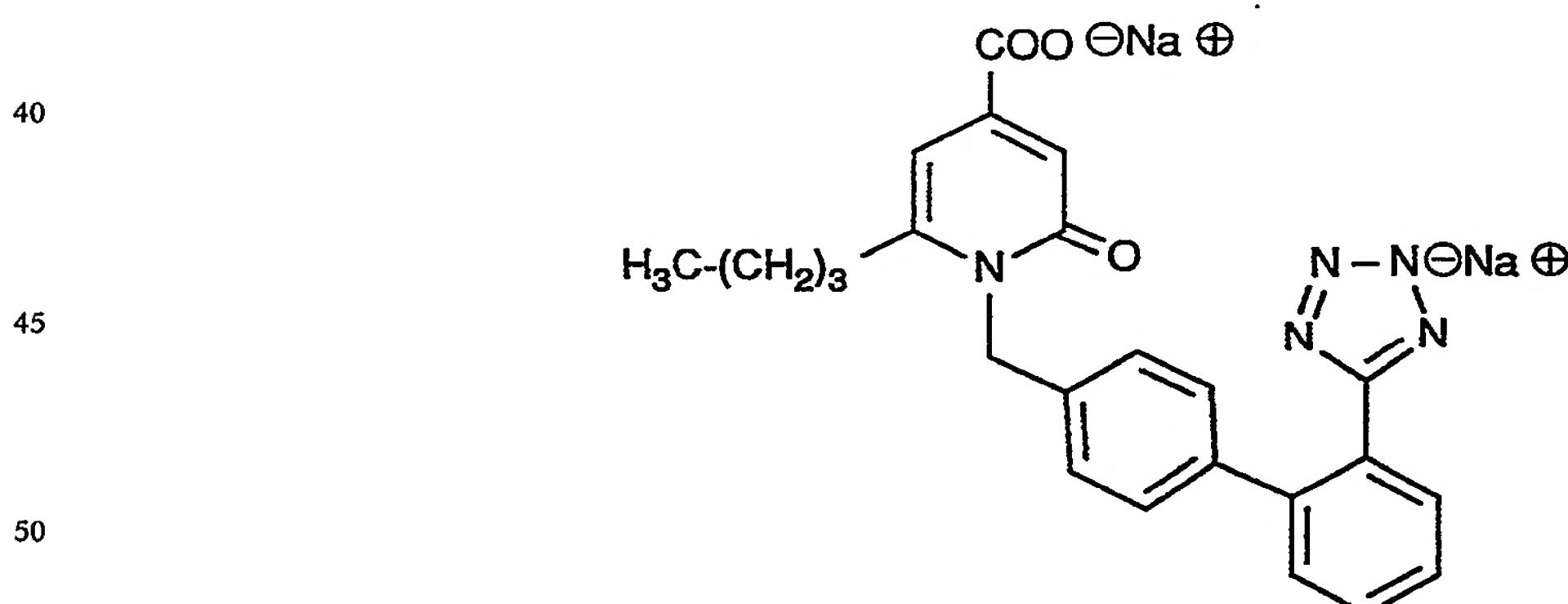


25 4,4 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden in 160 ml Methanol und 7 ml (35 mmol) 5 N Natronlauge 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit 6,5 ml (39 mmol) 6 N Salzsäure versetzt, eingeengt und der Rückstand über 200 g Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure (10 : 1:0,3) filtriert. Aus dem Eluat erhält man einen ölichen Rückstand, der mit Ether ausgerührt und abgesaugt wird.
Ausbeute: 3,8 g (88%) farbloser Feststoff
FAB-MS: 430 (100%, M + H), 452 (M + Na).

30 Herstellungsverfahren 4

Beispiel 4

35 6-Butyl-4-carboxy-2-oxo-1-[(2'-tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl)methyl]-1,2-dihdropyridin Dinatriumsalz



55 Eine Suspension von 0,66 g (1,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in 30 ml THF und 15 ml Wasser wird mit 3 ml (3 mmol) 1 N Natronlauge 2 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare Lösung resultiert. Es wird zur Trockne eingeengt, der Rückstand in THF/Ether ausgerührt, abgesaugt und über P2O5 im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 0,7 g (99%)
Fp.: ab 290°C (Zers.)
60 FAB-MS: 474 (70%, M + H), 452 (70% M-Na + H).
Zur Herstellung von Kaliumsalzen wird anstelle von Natronlauge Kalilauge verwendet.

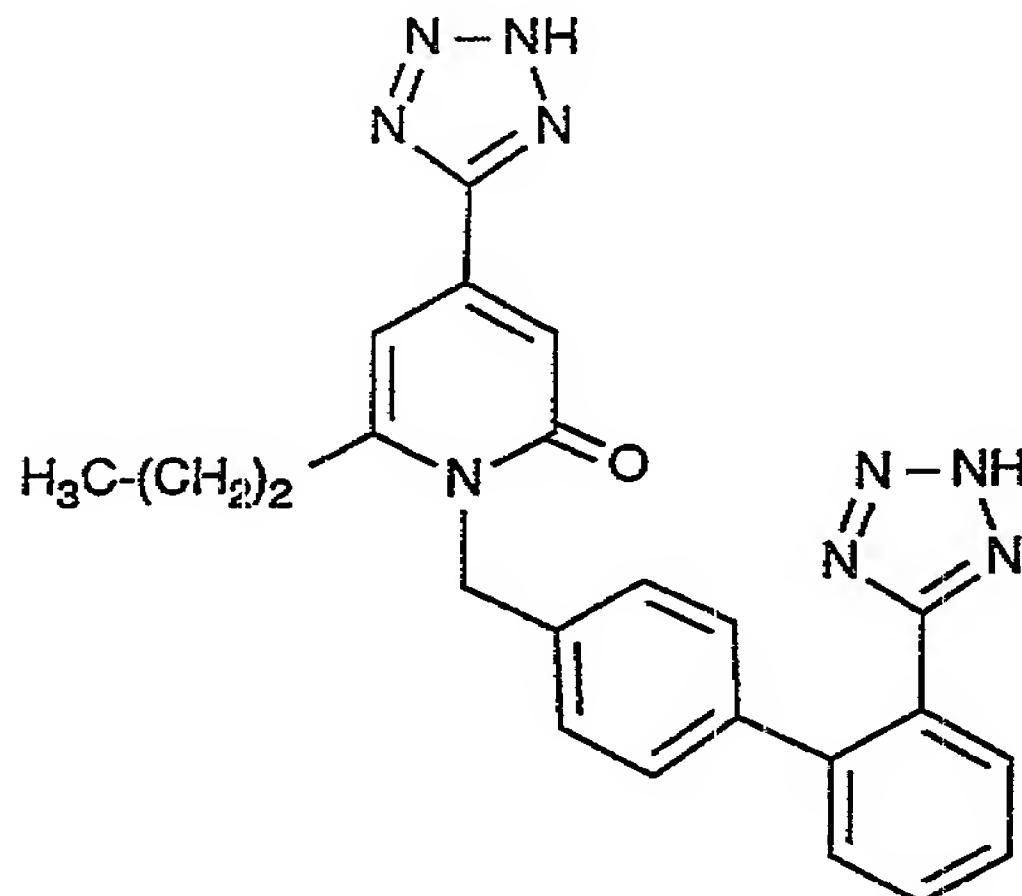
65

Herstellungsverfahren 5

Beispiel 5

6-Propyl-2-oxo-4-(tetrazol-5-yl)-1-[(2'-tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1,2-dihdropyridin

5



958 mg (1,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9T werden in 20 ml DMF mit 1073 mg (7,8 mmol) Triethylamin-Hydrochlorid und 507 mg (7,8 mmol) Natriumazid 2,5 h gekocht (130°C). Dann wird mit 50 ml Eiswasser versetzt, mit 1 N Schwefelsäure auf pH 1,5 angesäuert, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an 40 g Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure (100 : 5:0,2) → (100 : 20 : 4) chromatographiert.

30

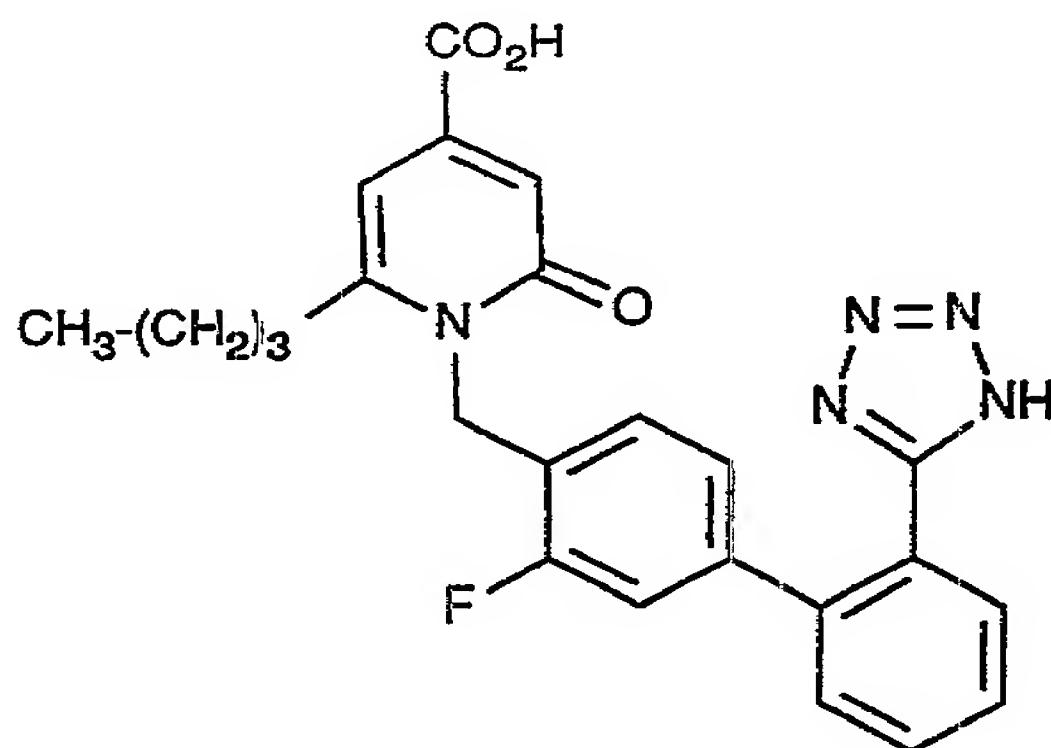
Ausbeute: 461 mg (70%) farbloser Schaum.

Herstellungsverfahren 6

35

Beispiel 6

6-Butyl-4-carboxy-2-oxo-1-[(3'-fluor-2'-(tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1,2-dihdropyridin



Eine Lösung von 1 g (2,25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1M in 20 ml DME wird sukzessive mit 260 mg (10 mol) Tetrakistriphenylphosphinpalladium (0), 6,75 ml (13,5 mmol) 2M Natriumcarbonatlösung, 513 mg (2,7 mmol) der Verbindung des Beispiels 1B und 1,5 ml Ethanol versetzt und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung über Kieselgur abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen, das Solvens entfernt und an Kieselgel mit Toluol/Essigester/-Eisessig (35 : 5:1 und 30 : 10 : 1) gereinigt.

60

Ausbeute: 219 mg (22% der Theorie)

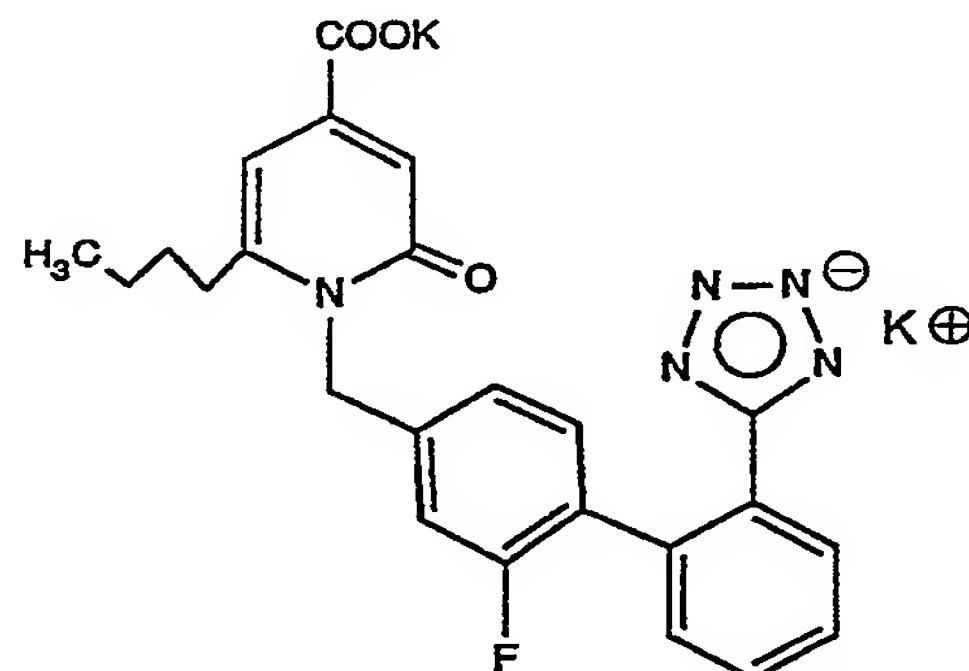
R_f: 0,16(Toluol/Essigester/Eisessig = 10 : 30 : 1)

65

Herstellungsverfahren 7

Beispiel 7

5 6-Butyl-4-carboxy-2-oxo-1[(2-fluor-2'-tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1,2-dihydropyridin-di-Kaliumsalz



10
15
20
25 4,48 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39 werden in 100 ml Methanol und 100 ml THF in der Wärme suspendiert, mit 40 ml (20 mmol) 0,5 M Kaliumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, eingeengt, in Wasser aufgenommen und lyophilisiert.

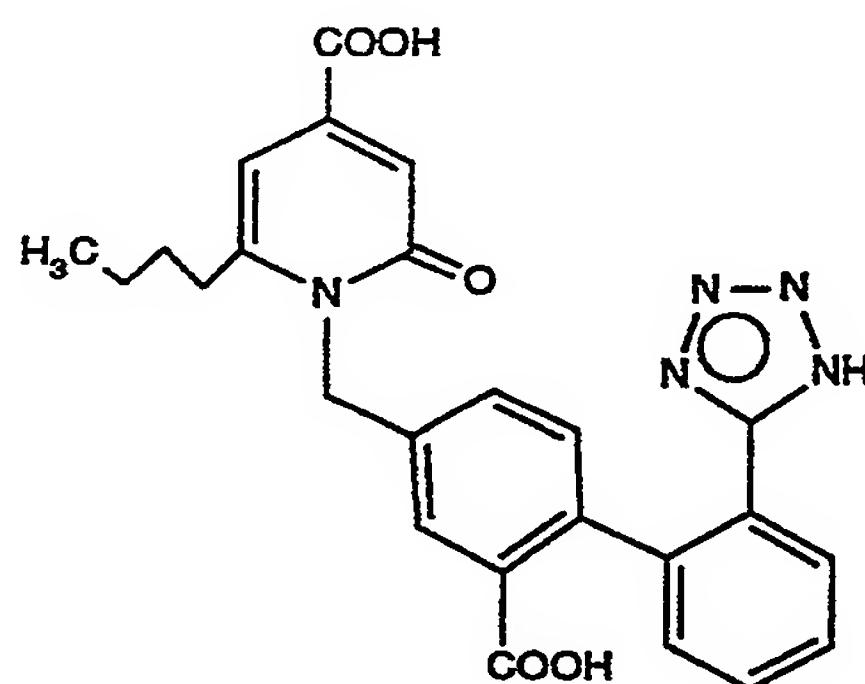
Ausbeute: 5,0 g (95%) farbloser Schaum

FAB-MS: 524 (40%, M + H), 486 (80%, M-K + 2H)

Herstellungsverfahren 8

Beispiel 8

30 6-Butyl-4-carboxy-2-oxo-1-[(2-carboxy-2'-tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl)methyl]-1,2-dihydropyridin



35
40
45
50 Eine Lösung von 708 mg (1,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49 in 3 ml 5 N-Natronlauge wird 2 h unter Rückfluß gerührt, mit 20 ml Wasser und 10 ml Essigester bei 20°C verdünnt und mit Salzsäure auf pH = 1 gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan : Methanol : Essigsäure-Gemischen 100 : 5:0,5 → 100 : 15 : 5 zu 204 mg der Titelverbindung chromatographiert.

55 Ausbeute: 37,4% der Theorie

R_f: 0,10 (Dichlormethan : Methanol : Essigsäure = 100 : 10 : 3).

Als zweites Produkt werden 114 mg (16%) der nachfolgenden Verbindung (Beispiel 9) eluiert.

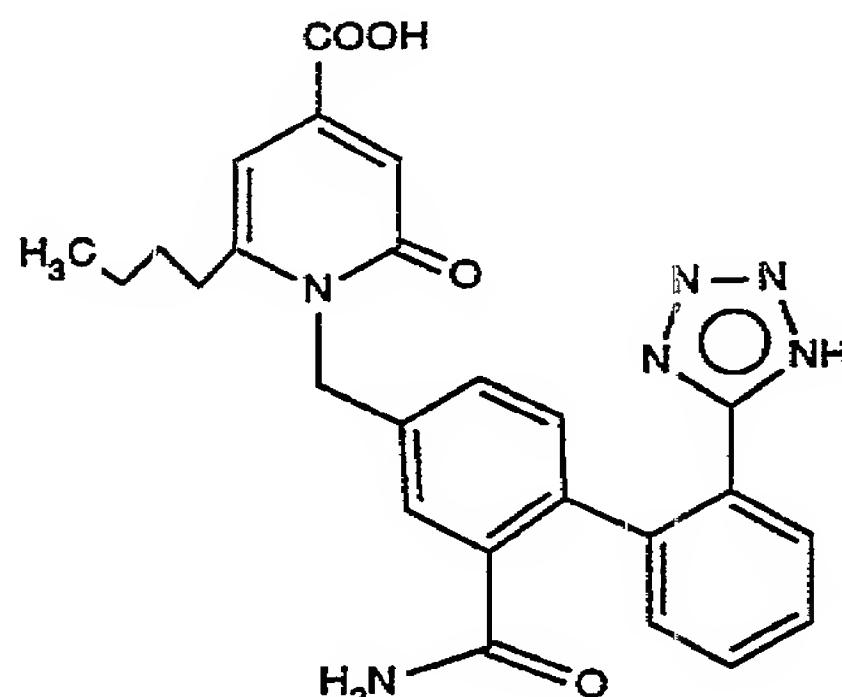
60

65

Beispiel 9

6-Butyl-4-carboxy-2-oxo-1-[(2-aminocarbonyl-2'-tetrazol-5-yl-biphenyl -4-yl)-methyl]-1,2-dihdropyridin

5



10

15

20

 R_f : 0,15 (Dichlormethan/Methanol/Eisessig = 100 : 10 : 3)

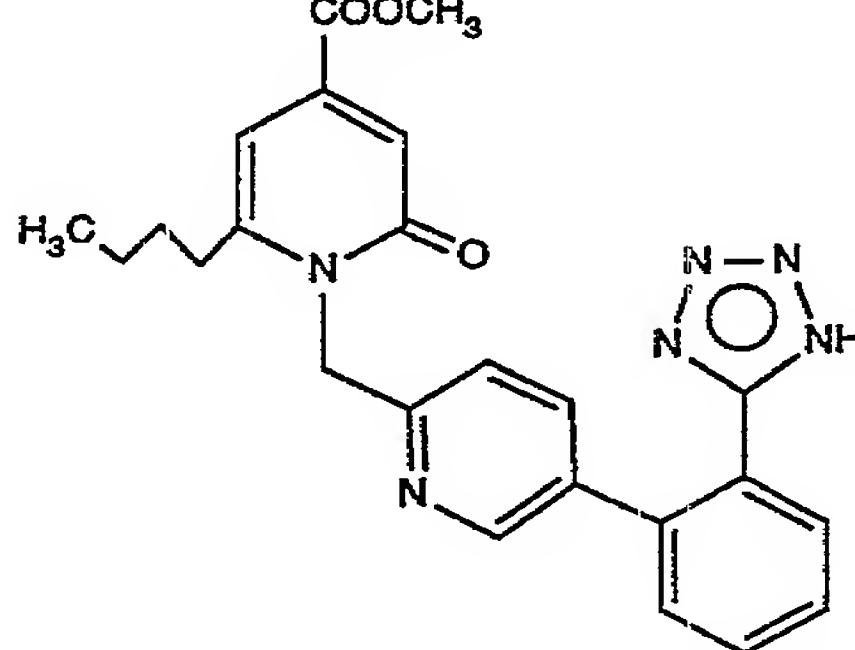
Herstellungsverfahren 9

25

Beispiel 10

6-Butyl-2-oxo-1-[5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-pyridin-2-yl]methyl-1,2-dihdropyridin-4-carbonsäure

30



35

40

45

Eine Lösung von 5,9 mg (0,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 57 in 10 ml Wasser wird mit 1 N Salzsäure auf pH = 2 eingestellt und dreimal mit Essigester gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu 38,3 mg der Titelverbindung eingeengt.

Ausbeute: 76%

50

MS (FAB): 431 (M + 1)

55

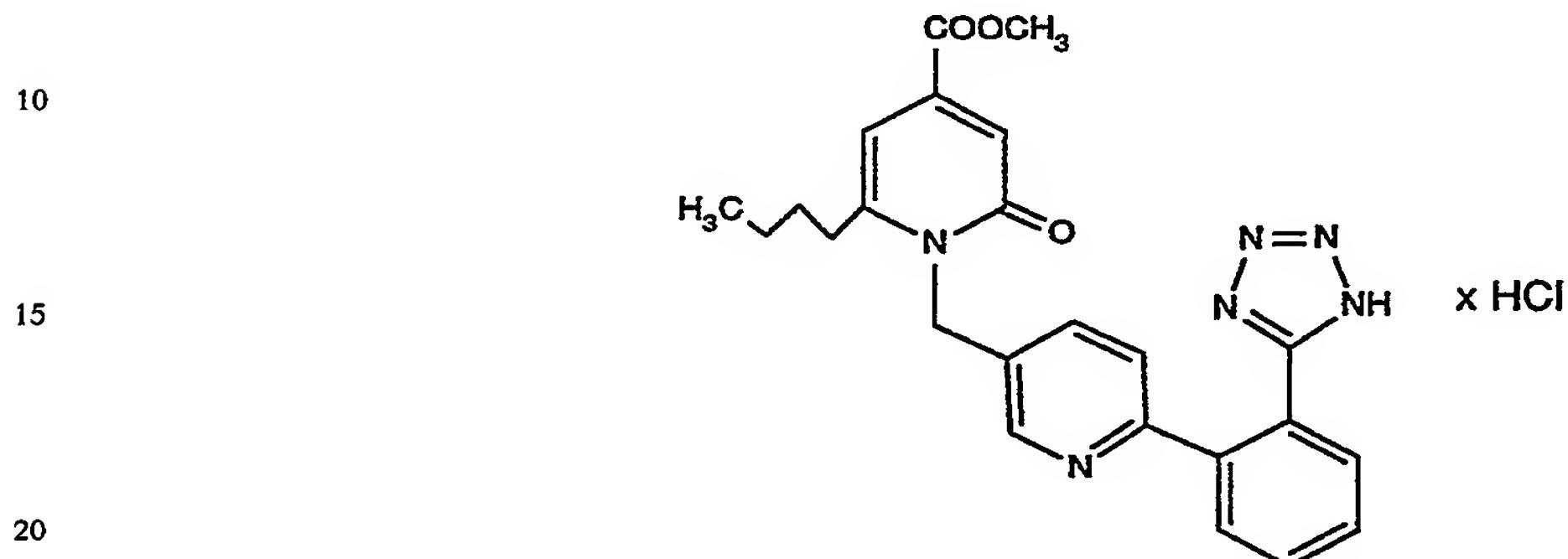
60

65

Herstellungsverfahren 10

Beispiel 11

5 6-Butyl-2-oxo-1-[6-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]pyridin-3-yl-methyl]-1,2-dihydropyridin-4-carbonsäuremethyl-
ester-hydrochlorid



In eine Lösung von 150 mg (0,34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 58 in 50 ml Methanol wird Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Das Lösemittel wird abdestilliert und der Rückstand über Kaliumhydroxid zu 144 mg der Titelverbindung getrocknet.

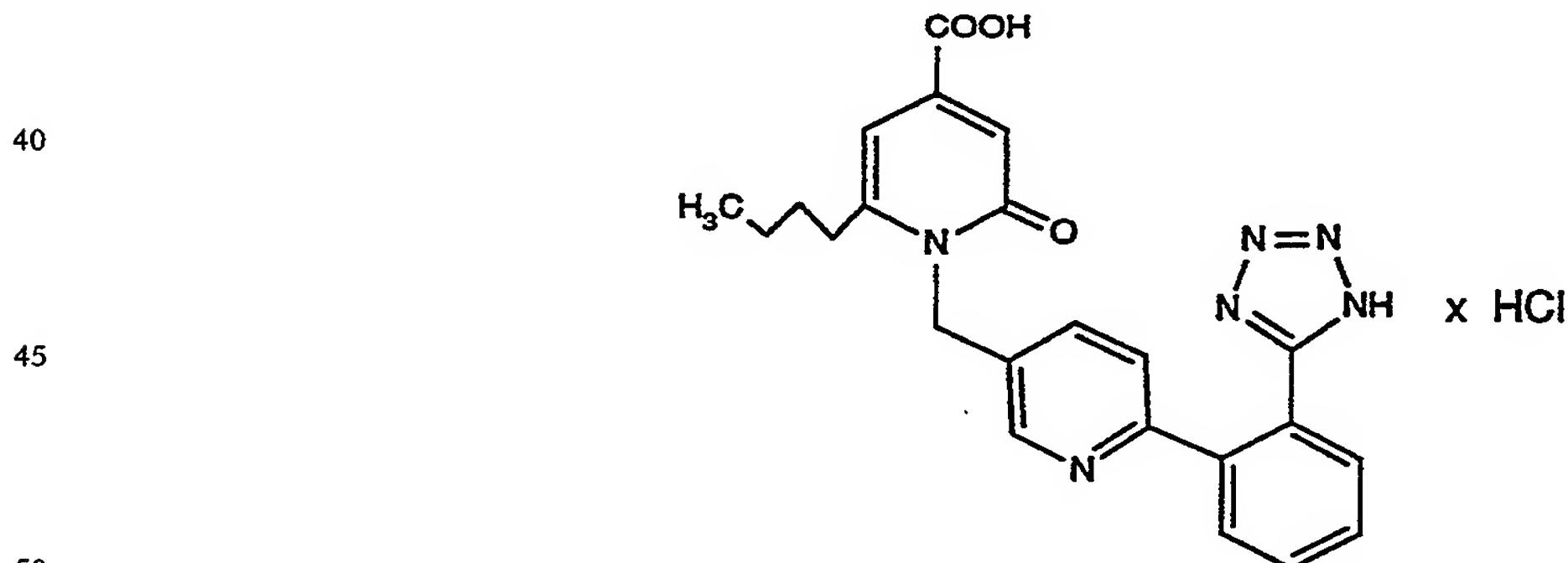
Ausbeute: 88,7% d.Th.

MS (FAB): 445.

Herstellungsverfahren 11

Beispiel 12

30 6-Butyl-2-oxo-1-[6-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]pyridin-3-yl-methyl]-1,2-dihydropyridin-4-carbonsäure-hydro-
chlorid



Eine Lösung von 28,5 mg (0,056 mmol) der Verbindung aus Beispiel 61 in 5 ml Wasser wird mit 1,69 ml 0,1 N Salzsäure versetzt und zu 21,8 mg der Titelverbindung lyophilisiert.

Ausbeute: 82,9% d.Th.

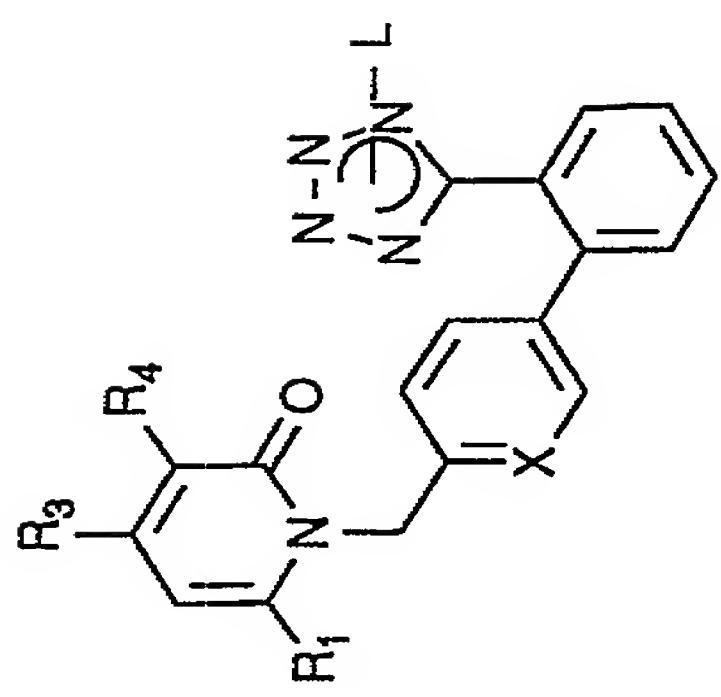
MS (FAB): 431.

Die in Tabelle 8, 9 und 10 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zu den dort gekennzeichneten Vorschriften hergestellt:

60

65

Tabelle 8:



Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	R ⁴	X	L	MS (M+H)	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- Material (Nr.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)
13	n-Bu	COOCH ₂ C ₆ H ₅	H	C-H	H	520 (100%)	53	2T	1.1	10
14	n-Bu	CONH ₂	H	C-H	H	429 (100%)	75	3T	1.1	15
15	n-Pr	COOCH ₃	H	C-H	H	430 (100%)	44	4T	1.1	20
16	n-Pr	COOCH ₃	H	C-H	Na	452 (90%)	88	7	2	25
17	n-Pr	COOH	H	C-H	H	416 (100%)	84	7	3	30
18	n-Pr	COONa	H	C-H	Na	460 (80%)	18	7	4	35
19	c-Pr	COOCH ₃	H	C-H	H		70	5T	1.1	40
20	c-Pr	COOH	H	C-H	H	414 (70%)	71	11	3	45
21	n-Pen	COOCH ₃	H	C-H	H	458 (100%)	71	6T	1.2	50
22	n-Pen	COOH	H	C-H	H	444 (70%)	76	13	3	55
23	n-Bu	COOCH ₂ CH ₃	CN	C-H	H	483 (50%)	51	7T	1.1	60

Fortsetzung Tabelle 8:

Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	R ⁴	X	L	MS (M+H)	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Herstellungs- verfahren		Ausgangs- Material (Nr.)	analog (Nr.)
									C-Na	C-H	Na	
24	n-Bu	COONa	CN	C-H	Na	499 (100%)		88		8T	15	4
25	n-Bu	COOH	J	C-H	Na	556 (80%)				10T		1
26	n-Bu	OH	H	C-H	H	401 (M ⁺)		55		11T		1.2
27	n-Bu	NHCH ₂ C ₆ H ₅	H	C-H	H	491 (100%)		38		11T		1.2
28	n-Bu	COOCH ₃	H	C-F	H		0,49 ⁵⁾			23		1.2 A
29	n-Bu	COOCH ₃	H	C-F	K					21		2
30	n-Bu	COOK	H	C-F	K					23		7
31	n-Pen	COOCH ₃	H	C-F	H					26		1.2 A
32	n-Pen	COOH	H	C-F	H	462 (100%)						
33	n-Bu	COOCH ₃	H	C-Cl	H		0,25 ²⁾	75		13T		1.1
34	n-Bu	COOCH ₃	H	C-Cl	K					27		2
35	n-Bu	COOH	H	C-Cl	H					27		3
36	n-Bu	COOK	H	C-Cl	K					27		4
37	n-Bu	COOH	H	C-CH ₃	H		0,22 ⁷⁾			27		

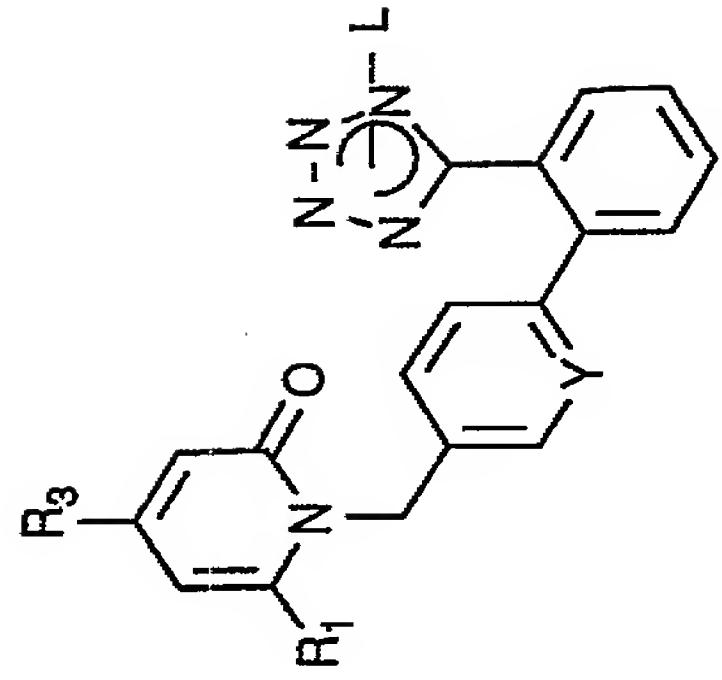


Tabelle 9:

Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	Y	L	MS (M+H)	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- Material (Nr.)	Herstellungs- verfahren	analog (Nr.)
38	n-Bu	COOCH ₃	C-Cl	H	0,29 ⁴⁾	44	14T	1.1		
39	n-Bu	COOCH ₃	C-Cl	K			32	2		
40	n-Bu	COOK	C-Cl	K			32	4		
41	n-Bu	COOCH ₃	C-F	H	462 (100%)	83	38	1.2 A		
42	n-Bu	COOCH ₃	C-F	K	500 (30%)	100	36	2		
43	n-Bu	COOH	C-F	H	448 (100%)	62	4M	6		
44	n-Bu	COOK	C-F	K	524 (40%)	95	38	7		
45	n-Bu	COOCH ₃	C-CH ₃	H	0,11 ⁸⁾	79	15T	1.1		
46	n-Bu	COOH	C-CH ₃	H	0,17 ⁵⁾	84	40	2		
47	n-Bu	COOCH ₃	C-OCH ₃	H	0,28 ⁸⁾	93	16T	1.1		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fortsetzung Tabelle 9:

Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	Y	L	MS (M+H)	R _f	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- Material (Nr.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)
48	n-Bu	COOH	C-OCH ₃	H	0,11 ⁵⁾	95	42	3	
49	n-Bu	COOCH ₃	C-CN	H	489 (100%)	91	17T	1.2	
50	n-Bu	COOH	C-CN	H	455 (70%)	97	44	3	
51	n-Bu	COOCH ₃	C-NO ₂	H	0,29 ²⁾	56	18T	1.1	
52	n-Bu	COOH	C-NO ₂	H			48	3	
53	CH ₃ OCH ₂	COOCH ₃	C-Cl	H			19T	1.1	
54	CH ₃ OCH ₂	COOH	C-Cl	H			49	3	

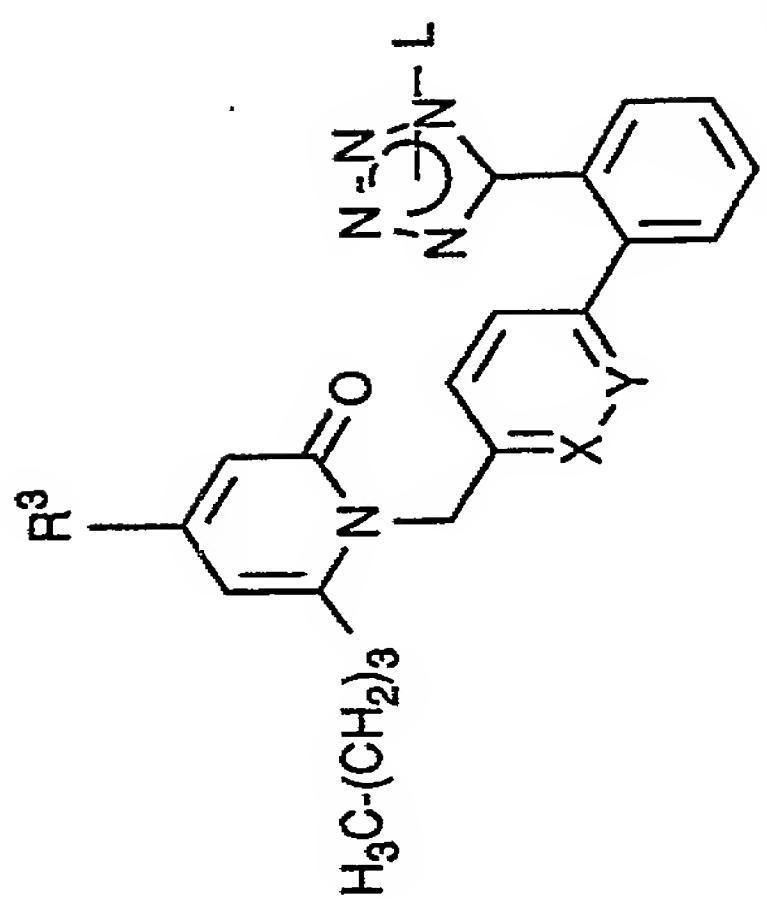


Tabelle 10:

Bsp.-Nr.	R ³	X	Y	L	MS (M+H)	Struktur- zusatz	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- Material (Nr.)	Herstellungs- verfahren analog (Nr.)	5
55	CO ₂ CH ₃	N		C-H	H	445	72	20T	1.1	10
56	CO ₂ CH ₃	N		C-H	K	483	52	52	2	
57	CO ₂ K	N		C-H	K	507	100	52	4	
58	CO ₂ CH ₃	C-H	N		H			7M	1.1	15
59	CO ₂ CH ₃	C-H	N		K	483		56	2	
60	CO ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	C-H	N		H					20
61	CO ₂ H	C-H	N		H	431	x HCl	83	11	
62	CO ₂ K	C-H	N		K	507		56	4	

Beispiel 63

6-Butyl-4-carboxy-2-oxo-1-[(2'-carboxy-biphenyl-4-yl)methyl]-1,2-dihdropyridin

5

10

15

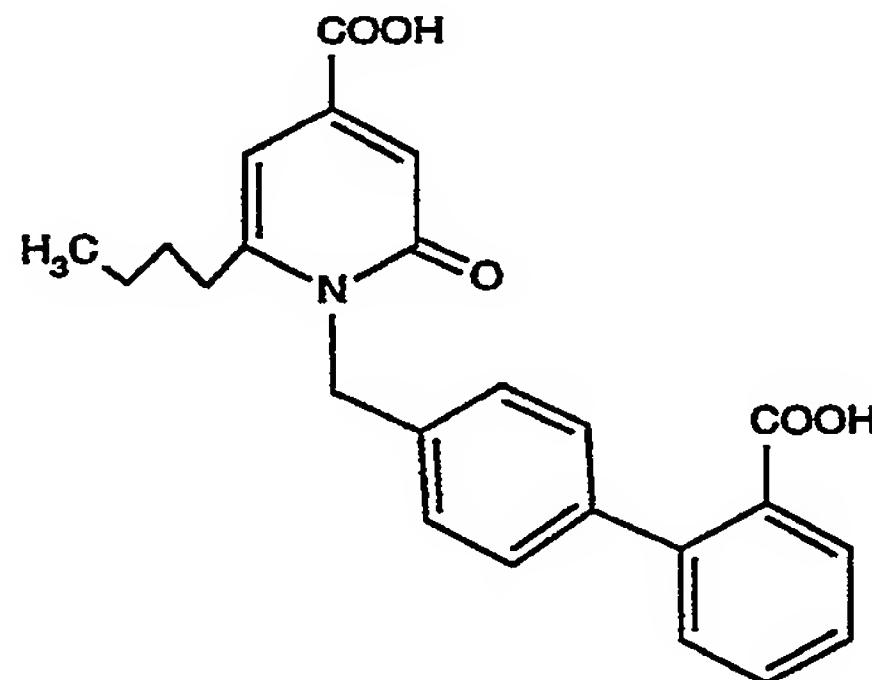
20

25

390 mg (0,71 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9M werden in 4 ml Dichlormethan mit 1 ml Trifluoressigsäure bei 20°C umgesetzt. Nach 3 Stunden versetzt man mit 2 M wäßriger Natronlauge und extrahiert mit Ether. Reste organischen Lösemittels werden im Vakuum abrotiert, und das Produkt wird bei 0°C mit 2 M wäßriger Salzsäure aus der alkalischen Lösung gefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Phosphorpentoxid und Natriumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 240 mg (68%)

$R_f = 0.09$ (Dichlormethan/Methanol = 7 : 1)



30

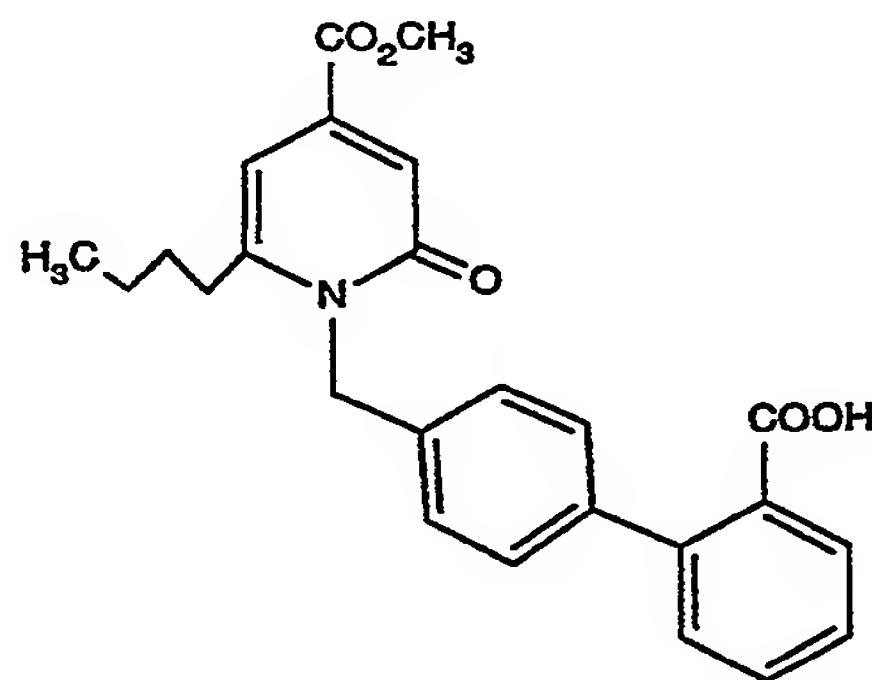
Beispiel 64

35

6-Butyl-4-methoxycarbonyl-2-oxo-1-[(2-carboxy-biphenyl-4-yl)methyl]-1,2-dihdropyridin

40

45



50

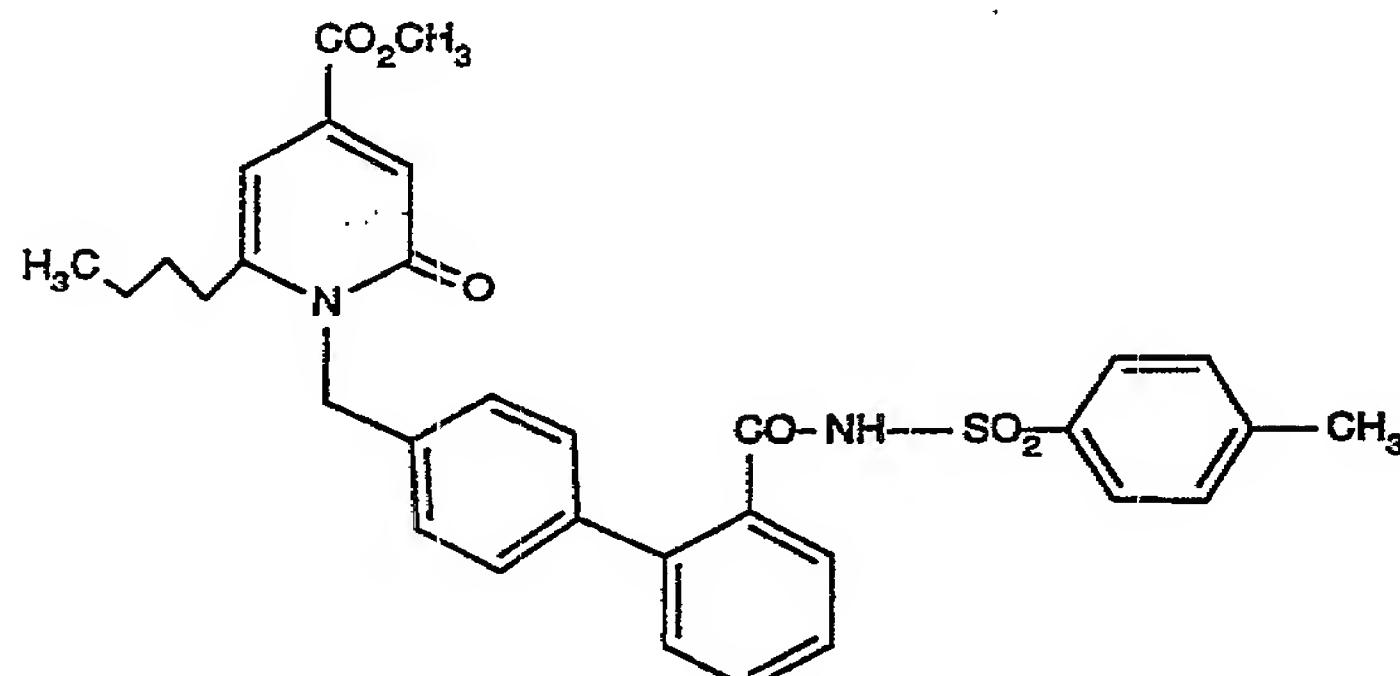
55

60

65

Beispiel 65

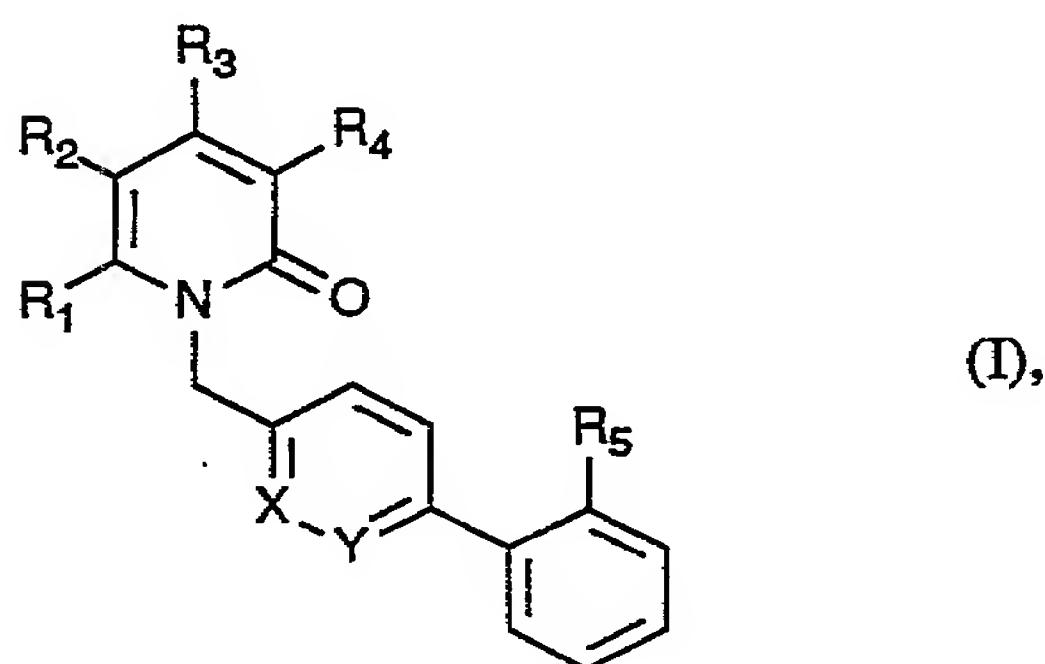
6-Butyl-4-methoxycarbonyl-2-oxo-1-[[2-(4-tolyl-sulfonyl-carbamoyl)-biphenyl-4-yl]-methyl]-1,2-dihydropyridin



1,063 g (2,53 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64 werden in 10 ml Tetrahydrofuran unter Wasserausschluß bei 0°C mit 0,22 ml (2,78 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0,512 g (5,06 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach 30 Minuten werden 0,52 g (3,04 mmol) 4-Toluolsulfonsäureamid und 0,31 g (2,53 mmol) 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin zugegeben und unter Erwärmung auf 20°C 20 Stunden nachgerührt. Man extrahiert mit Puffer (pH = 2) und Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft ein. Die chromatographische Aufreinigung (Kieselgel 60, Merck, Dichlormethan — Dichlormethan : Methanol = 100 : 1 bis 50 : 1) liefert 0,83 g (1 mmol) Produkt.
 R_f = 0,50 (Dichlormethan : Methanol = 10:1)

Patentansprüche

1. Verwendung von Biphenyl- und Pyridylmethylpyridonen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R^2 für Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 für Cyano, Hydroxy, Mercapto, Tetrazolyl für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel $-CO_2R^6$, $-CO-NR^7R^8$ oder $-NR^9R^{10}$ steht,

worin

R^6 Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R^4 für Wasserstoff, Halogen oder Cyano steht,

X für ein Stickstoffatom und Y für eine Gruppe der Formel $-C-R^{11}$ steht, oder

Y für ein Stickstoffatom und X für eine Gruppe der Formel $-C-R^{12}$ steht, oder

X für die $-C-R^{13}$ -Gruppe und Y für die Formel $-C-R^{14}$ steht, worin

R^{11} , R^{12} , R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, oder den Rest der Formel

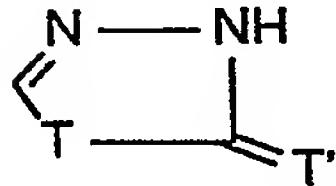
$-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ bedeuten,

R⁵ für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl substituiert ist, oder für Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel $-(\text{CO})_a-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ steht, worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet und

R¹⁵ Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für eine Gruppe der Formel $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}^{16}$ oder



steht, worin

R¹⁶ Wasserstoff, Formyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und

T und T' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten, und deren Salze,

zur Herstellung von Arzneimittel, zur Behandlung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

2. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher

R¹ für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Cyano, Hydroxy, Tetrazolyl oder für eine Gruppe der Formel $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$ oder $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ steht, worin

R⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes

Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder Cyano steht,

X für ein Stickstoffatom und Y für eine Gruppe der Formel $-\text{C}-\text{R}^{11}$ steht, oder

Y für ein Stickstoffatom und X für eine Gruppe der Formel $-\text{C}-\text{R}^{12}$ steht, oder

X für die $-\text{C}-\text{R}^{13}$ -Gruppe und Y für die Formel $-\text{C}-\text{R}^{14}$ steht, worin

R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carbamoyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder den Rest der Formel $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ bedeuten,

R⁵ für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl substituiert ist, oder

für Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel $-(\text{CO})_a-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ steht, worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet und

R¹⁵ Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und der Salze,

zur Herstellung von Arzneimittel zur Behandlung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

3. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher

R¹ für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Cyano, Hydroxy, Tetrazolyl oder für eine Gruppe der Formel $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$ oder $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ steht, worin

R⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes

Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder Cyano steht,

X für ein Stickstoffatom und Y für eine Gruppe der Formel $-\text{C}-\text{R}^{11}$ steht,

oder

Y für ein Stickstoffatom und X für eine Gruppe der Formel $-C-R^{12}$ steht,

oder

X für die $-C-R^{13}$ -Gruppe und Y für die Formel $-C-R^{14}$ steht, worin

R^{11} , R^{12} , R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder den Rest der Formel $-CH=N-OH$ bedeuten,

5

R^5 für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl substituiert ist, oder

10

für Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder

für eine Gruppe der Formel $-(CO)_a-NH-SO_2R^{15}$ steht, worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet

und

R^{15} Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

15

und deren Salze,

zur Herstellung von Arzneimittel zur Behandlung von Glaukom, diabetischer Retinopathie, und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 3

20

zur Herstellung von Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems von Hirnleistungsstörungen, Schlaganfall, diabetischer Nephropathie sowie zur Prophylaxe von koronaren Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen oder Retenose.

5. Die Erfindung betrifft außerdem neue Biphenyl- und Pyridylmethypyridone, die im folgenden aufgeführt werden:

25

2-Oxo-6-propyl-4(tetrazol-5-yl)-1-[(2'-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-methyl]-1,2-dihydropyridin

4-Benzylamino-6-butyl-2-oxo-1-[(2'-tetrazolyl-5-yl)-biphenyl-4-yl-methyl]-1,2-dihydropyridin.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von Krankheiten.

7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen gemäß Anspruch 5.

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -